

MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de los que obran en el expediente de PATENTE de INVENCION número 200301004, de acuerdo con la concesión efectuada con fecha 28 de Diciembre de 2005.

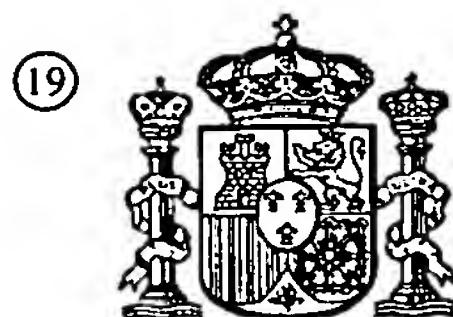
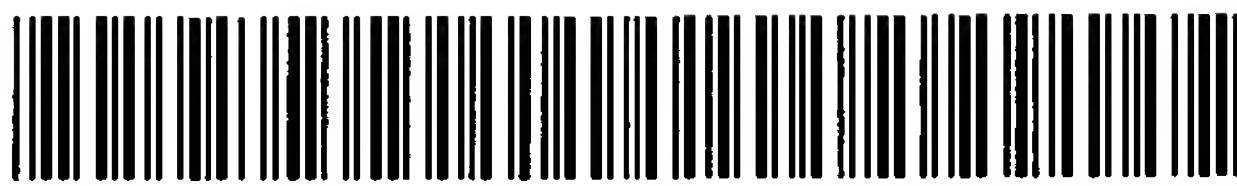
Madrid, 16 de Abril de 2009

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

C.6

CARLOS GARCÍA NEGRETE



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 219 177**

⑫ Número de solicitud: **200301004**

⑬ Int. Cl.

**C07C 311/30** (2006.01)

**C07D 213/81** (2006.01)

**C07D 295/26** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61K 31/4406** (2006.01)

**A61K 31/4453** (2006.01)

⑭

**PATENTE DE INVENCIÓN**

**B1**

⑯ Fecha de presentación: **05.05.2003**

⑯ Titular/es: **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**  
Ronda del General Mitre, 151  
08022 Barcelona, ES

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2004**

⑯ Inventor/es: **Jiménez Mayorga, Juan Miguel;**  
**Vidal Gispert, Laura y**  
**Warrelow, Graham**

Fecha de la concesión: **28.12.2005**

⑯ Agente: **Tavira Montes-Jovellar, Antonio**

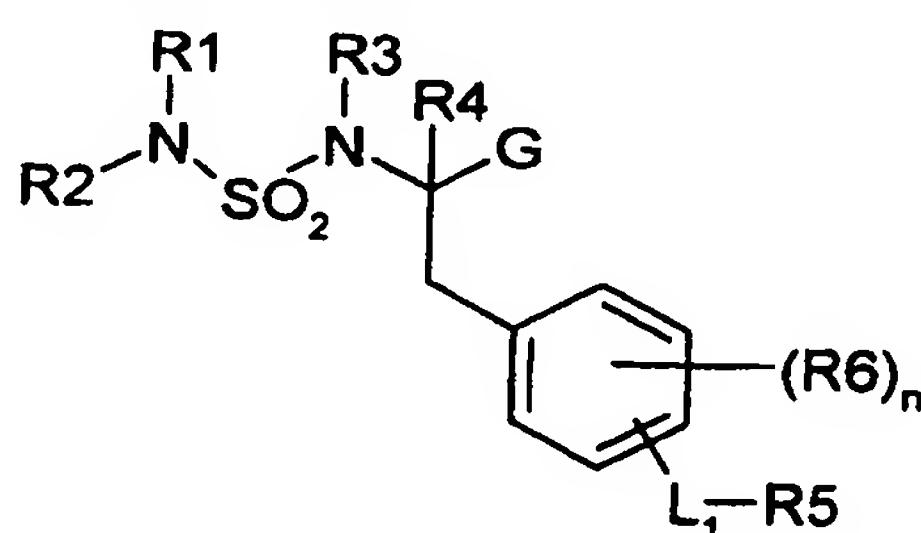
⑯ Fecha de anuncio de la concesión: **16.02.2006**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2006**

⑯ Título: **Derivados de N-(2-feniletil)sulfamida como antagonistas de la integrina  $\alpha 4$ .**

⑯ Resumen:

Derivados de N-(2-feniletil)sulfamida como antagonistas de la integrina  $\alpha 4$  de fórmula (I)



así como procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son antagonistas tanto de la integrina  $\alpha 4\beta 1$  como de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  y bloquean así la unión de  $\alpha 4\beta 1$  a sus diversos ligandos, tales como VCAM-1, osteopontina y regiones de fibronectina, y/o la unión de  $\alpha 4\beta 7$  a sus diversos ligandos, tales como MadCAM-1, VCAM-1 y fibronectina. La invención es útil para el tratamiento de estados patológicos susceptibles de mejorarse mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

**ES 2 219 177 B1**

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCIÓN

Derivados de N-(2-feniletil)sulfamida como antagonistas de la integrina  $\alpha 4$ .

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados N-(2-feniletil)sulfamida terapéuticamente útiles, a procedimientos para su preparación y a composiciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos son antagonistas de las integrinas  $\alpha 4$ , tanto de la integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4, "Very Late Antigen-4" o CD49d/CD29) y/o la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (LPAM-1 y  $\alpha 4\beta 7$ ), bloqueando de este modo la unión de  $\alpha 4\beta 1$  a sus diversos ligandos, tales como VCAM-1, osteopontina y regiones de fibronectina y/o la unión de  $\alpha 4\beta 7$  a sus diversos ligandos, tales como MadCAM-1, VCAM-1 y fibronectina.

10 15 20 A través de este mecanismo de acción los compuestos de la invención inhiben la adhesión celular (por ejemplo, leucocitos), la activación, migración, proliferación y diferenciación y son por tanto útiles en el tratamiento, prevención y supresión de trastornos inmunes o inflamatorios y en otras enfermedades mediadas por la unión de  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  y/o por la adhesión y activación celular, tales como la esclerosis múltiple, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedades inflamatorias de los pulmones, artritis reumatoide, artritis séptica, diabetes tipo I, rechazo subsiguiente al trasplante de órganos, reestenosis, rechazo subsiguiente al trasplante autólogo de médula ósea, secuelas inflamatorias de infecciones virales, dermatitis atópica, miocarditis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, ciertos tipos de nefritis tóxica y con base inmune, hipersensibilidad dérmica por contacto, psoriasis, metástasis tumoral, atherosclerosis e isquemia cerebral.

25 Esta invención también se refiere a composiciones que contienen dichos compuestos, a procedimientos para su preparación y a procedimientos de tratamiento que usan dichos compuestos. Conforme a un aspecto de la presente invención, los autores proporcionan un grupo particular de compuestos que son potentes inhibidores de la unión de integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  a sus ligandos.

30 35 Muchos procesos fisiológicos requieren que las células entren en contacto íntimo con otras células y/o con la matriz extracelular. Tales sucesos de adhesión pueden ser requeridos para la activación, migración, proliferación y diferenciación celular. Las interacciones célula-célula y célula-matriz están mediadas por varias familias de Moléculas de Adhesión Celular (CAM) que incluyen las selectinas, integrinas, cadherinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las CAM desempeñan una función esencial en los procesos normales y patofisiológicos. Por tanto, dirigir CAM específicas y relevantes en ciertos estados de enfermedad sin interferir con las funciones celulares normales es esencial para un agente terapéutico eficaz e inocuo que inhiba las interacciones célula-célula y célula-matriz. Una familia de moléculas de adhesión que se cree desempeña una función particularmente importante en regular las respuestas inmunes e inflamatorias es la familia de las integrinas.

40 45 50 La familia de las integrinas está constituida por glicoproteínas estructural y funcionalmente relacionadas formadas por moléculas de receptor transmembrana heterodiméricas  $\alpha$  y  $\beta$  encontradas en diversas combinaciones en casi todos los tipos de células de mamíferos. (véase una revisión en: E.C. Butcher, *Cell*, 67, 1033 (1991); T.A. Springer, *Cell*, 76, 301 (1994); D. Cox *et al.*, "The Pharmacology of Integrins", *Medicinal Research Rev.*, 14, 195 (1995) y V.W. Engleman *et al.*, "Cell Adhesion Integrins as Pharmaceutical Targets" en *Ann. Repts. En Medicinal Chemistry*, Vol. 31, J.A. Bristol, Ed.; Acad. Press, NY, 1996, pág. 191). Se han identificado al menos 14 cadenas de integrinas  $\alpha$  diferentes y 8 cadenas de integrinas  $\beta$  diferentes (A. Sonnenberg, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 184, 7, (1993)). Los miembros de la familia se denominan de forma típica conforme a su composición de heterodímeros, aunque en este campo está extendida la nomenclatura trivial. Así, la integrina denominada  $\alpha 4\beta 1$  está formada por la cadena de integrina  $\alpha 4$  asociada con la cadena de integrina  $\beta 1$ , y la integrina denominada  $\alpha 4\beta 7$  está formada por la cadena de integrina  $\alpha 4$  asociada con la cadena de integrina  $\beta 7$ . No se han observado todavía todas las posibles parejas de cadenas de integrinas  $\alpha$  y  $\beta$  en la naturaleza y la familia de las integrinas se ha subdividido en base a los emparejamientos que se han reconocido (A. Sonnenberg, *ibid*; S.A. Mousa *et al.*, *Drugs Discovery Today*, 2, 187 (1997)).

55 60 65 Un subgrupo de integrinas particular de interés implica la cadena  $\alpha 4$ , que se puede emparejar con dos cadenas  $\beta$  diferentes,  $\beta 1$  y  $\beta 7$ .  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4, "Very Late Antigen-4"; o CD49d/CD29) es una integrina expresada en todos los leucocitos excepto en las plaquetas, incluyendo las células dendríticas y las células del tipo macrófago y es un mediador clave en las interacciones célula-célula y célula-matriz de este tipo de células (véase M.E. "VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and their Role on Leukocytes." *Ann. Rev. Immunol.*, 8, 365 (1990)). Los ligandos para  $\alpha 4\beta 1$  incluyen la molécula-1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), el dominio CS-1 de fibronectina (FN) y osteopontina. VCAM-1 es un miembro de la superfamilia IG y se expresa *in vivo* en células endoteliales en sitios de inflamación. (Véase R. Lobb *et al.*, "Vascular Cell Adhesion Molecule-1" en *Cellular and Molecular Mechanisms of Inflammation*, C.G. Cochrane and M.A. Gimbrone, Eds.; Acad. Press, San Diego, 1993, pág. 151). VCAM-1 se produce por las células del endotelio vascular como respuesta a las citoquinas proinflamatorias (véase A.J. H. Gearing and W. Newman, "Circulating adhesion molecules in disease.", *Immunol. Today*, 14, 506 (1993)). El dominio CS-1 es una secuencia de 25 aminoácidos que proviene de un corte y empalme alternativo con una región de fibronectina. (Para una revisión véase R.O. Hynes "Fibronectins", Springer-Verlag, NY, 1990). Se ha propuesto una función para las interacciones  $\alpha 4\beta 1/CS-1$  en estados inflamatorios (véase M.J. Elices, "The integrin  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) as a therapeutic target" en *Cell Adhesion and Human disease*, Ciba Found. Symp., John Wiley & Sons, NY, 1995, pág. 79). La osteopontina se expresa por una serie de tipos de células que incluyen osteoblastos, osteoclastos, macrófagos,

células auxiliares activadas, células del músculo liso y células epiteliales (C.M. Giachelli *et al.*, "Molecular and cellular biology of osteopontin: Potential role in cardiovascular disease", Trends Card. Med., 5, 88 (1995)).

La  $\alpha 4\beta 7$  (también denominada LPAM-1 y  $\alpha 4\beta 7$ ) es una integrina expresada en leucocitos y es un mediador clave en el tráfico y localización en el tracto gastrointestinal (véase C.M. Parker *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 89, 1924 (1992)). Los ligandos para  $\alpha 4\beta 7$  incluyen la molécula de adhesión celular de adresina mucosa-1 (MadCAM-1) y, tras la activación de  $\alpha 4\beta 7$ , VCAM-1 y fibronectina (Fn). La MadCAM-1 es un miembro de la superfamilia de Ig y se expresa *in vivo* en células endoteliales de los tejidos mucosos asociados al intestino, del intestino delgado y grueso ("Placas de Peyer") y las glándulas mamarias de lactancia. (Véase M.J. Briskin *et al.*, Nature, 363, 461 (1993); A. Hammann *et al.*, J. Immunol., 152, 3282 (1994)). Se puede inducir MadCAM-1 *in vitro* por estímulos proinflamatorios (Véase E.E. Sikarosky *et al.*, J. Immunol., 151, 5239 (1993)). MadCAM-1 se expresa de forma selectiva en sitios de extravasación de linfocitos y se une específicamente a la integrina  $\alpha 4\beta 7$ .

La neutralización de anticuerpos anti- $\alpha 4$  o péptidos de bloqueo que inhiben la interacción entre  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  y sus ligandos ha demostrado eficacia tanto profiláctica como terapéuticamente en varios modelos animales de inflamación y en seres humanos (X.-D. Yang *et al.*, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 90, 10494 (1993), P.L. Chisholm *et al.*, Eur. J. Immunol., 23, 682 (1993), T.A. Yednock *et al.*, Nature, 356, 63 (1992), R.R. Lobb *et al.*, J. Clin. Invest., 94, 1722 (1994), J. Relton, Drug News Perspect., 14, 346 (2001), N. Turbidity *et al.*, Neurology, 53, 466 (1999)). El mecanismo primario de acción de tales anticuerpos parece ser la inhibición de las interacciones de linfocitos y monocitos con CAM asociadas con componentes de la matriz extracelular y del endotelio vascular, limitando de este modo la migración de leucocitos a sitios extravasculares de lesión o inflamación y/o limitando el cebado y/o activación de leucocitos.

Desde el descubrimiento de su función clave en la mediación de la patofisiología inflamatoria,  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$  han recibido una considerable atención como objetivos para el diseño de fármacos. Se han realizado importantes avances en identificar candidatos potentes y selectivos para un posterior desarrollo, sugiriendo rotundamente que  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$  serán dianas de pequeñas moléculas manejables (S.P. Adams *et al.*, "Inhibitors of Integrin Alpha 4 Beta 1 (VLA-4)" en Ann. Repts. In Medicinal Chemistry, Vol. 34, W.K. Hagmann, Ed.; Acad. Press, NY, 1999, pág. 179).

Todavía existe la necesidad de inhibidores específicos de bajo peso molecular de células de adhesión dependientes de  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$  que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas tales como biodisponibilidad oral y duración significativa de la acción. Tales compuestos resultarían útiles para el tratamiento, prevención o supresión de diversas patologías mediadas por la unión de  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$  y la adhesión y activación celular.

Se han descrito como inhibidores de metaloproteinasas compuestos con estructuras relacionadas.

Las solicitudes de patente PCT números WO 00/67746, WO 00/51974, WO 00/43415, WO 00/73260, WO 98/58902, WO 98/04247, WO 99/26921, WO 98/53818 y WO 00/71572 describen compuestos que inhiben la unión de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  a sus receptores y su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la unión de  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  y/o por la adhesión y activación celular, tales como esclerosis múltiple, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedades inflamatorias de los pulmones, artritis reumatoide, artritis séptica, diabetes tipo I, rechazo subsiguiente al trasplante de órganos, reestenosis, rechazo subsiguiente al trasplante autólogo de médula ósea, secuelas inflamatorias de infecciones virales, dermatitis atópica, miocarditis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, ciertos tipos de nefritis tóxica y con base inmune, hipersensibilidad dérmica por contacto, psoriasis, metástasis tumoral, aterosclerosis e isquemia cerebral.

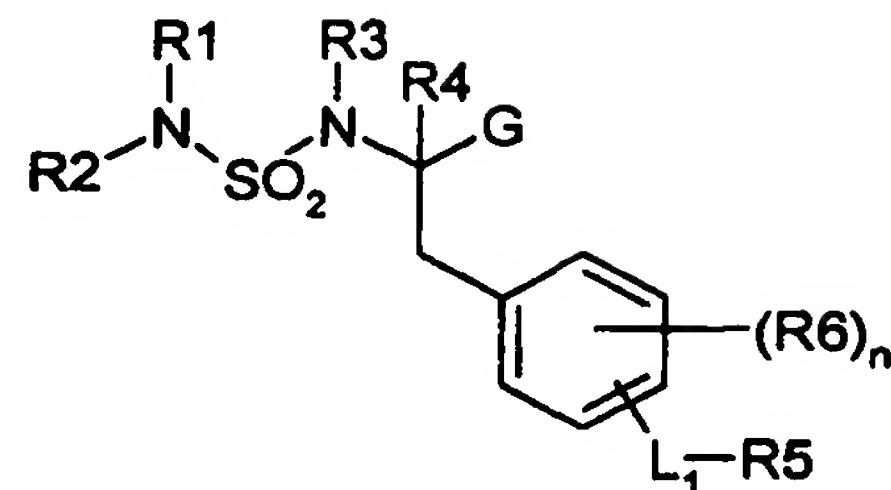
Los autores de la presente invención han descubierto que una nueva serie de derivados N-(2-feniletil)sulfamida son antagonistas potentes y selectivos de las integrinas  $\alpha 4$ , sea de la integrina  $\alpha 4\beta 1$  o de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  o de ambas y, por tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de estos estados patológicos, enfermedades y trastornos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también en combinación con otros fármacos conocidos por ser eficaces en el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se pueden usar en combinación con retinoides, análogos de la vitamina D, esteroides, PUVA/UVB, ciclosporina, metotrexato, inhibidores de anti-TNF- $\alpha$  o fosfodiesterasa 4 en el tratamiento de la psoriasis, puesto que estos compuestos tienen mecanismos complementarios de acción antagonista de la integrina  $\alpha 4\beta 1$ .

La presente invención proporciona un compuesto conforme a la Fórmula I:

# ES 2 219 177 B1

## Fórmula I



5

10

15 en la que:

- G es un grupo COOH o un grupo tetrazolilo

20 • R1 y R2 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloal-  
quenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterociclico, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heterociclilalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarilalquinilo;

25 o R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, o un sistema de anillo de 3 a 14 miem-  
bros monocíclico o policíclico, o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dichos grupos de 1 a 5  
heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

30 estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustitu-  
yentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Ra;

35 y estando dichos grupos o restos cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Rb;

• R3 y R4 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos  
35 de carbono;

40 • R5 se selecciona del grupo formado por grupos arilo monocíclicos o policíclicos de 6 a 14 miembros y grupos  
heteroarilo monocíclicos o policíclicos de 5 a 14 miembros que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de  
nitrógeno, oxígeno y azufre;

45 estando dichos grupo o restos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que  
pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Rb;

50 • R6 es un grupo seleccionado de -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc, -S(O)  
NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)Rc,  
-CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O)NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H,  
-Ra, -CF<sub>3</sub>-, alquilo, alquenilo, alquinilo;

55 • n es un número entero de 0 a 3;

60 • Ra es un grupo seleccionado de alquilo, -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc,  
S(O) NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)  
Rc, -CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O) NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>,  
-CF<sub>2</sub>H, -Ra, o -CF<sub>3</sub>; en los que, si están presentes dos o más grupos R<sub>c</sub>, estos pueden ser iguales o distintos;

65 • Rb es un grupo seleccionado de -OH, -ORd, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rd, -S(O)<sub>2</sub>Rd, -SRd, -S(O)<sub>2</sub>ORd, -S(O)  
NRdRd, -S(O)<sub>2</sub>NRdRd, -NRdRd, -O(CRdRd)mNRdRd, -C(O)Rd, -CO<sub>2</sub>(CRdRd)mCONRdRd, -OC(O)Rd,  
-CN, -C(O)NRdRd, -NRdC(O)Rd, -OC(O)NRdRd, -NRdC(O)ORD, -NRdC(O)NRdRd, -CRd(N-ORD), -CFH<sub>2</sub>,  
-CF<sub>2</sub>H, -Ra, -CF<sub>3</sub>-, alquilo, alquenilo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterociclilalquilo,  
arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloal-  
quilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes que pueden ser  
iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Ra;

70 • L1 es o un enlace o un grupo seleccionado del grupo formado por -N(Rc)-, -O-, -N(Rc)CO-, -CON(Rc)-, -O(CO)  
N(Rc)- y -N(Rc)(CO)O-;

- R<sub>c</sub> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

• Rd es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterociclico, heterocicliclalquilo, heterocicliclalquenilo, heterocicliclalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarilalquinilo;

5 estando dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Re;

10 • Re es un grupo seleccionado de alquilo, -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc, S(O)NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)Rc, -CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O)NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, Ra o -CF<sub>3</sub>; en los que si están presentes dos o más grupos Rc, éstos pueden ser iguales o distintos;

15 y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como cualquier compuesto originado de la esterificación del grupo carboxílico con cualquier alcohol y cualquier sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otros objetos de la presente invención son proporcionar procedimientos para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades susceptibles de mejora mediante la inhibición de la unión de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  a sus receptores; y procedimientos de tratamiento de enfermedades susceptibles de alivio mediante la inhibición de la unión de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  a sus receptores, comprendiendo dichos procedimientos la administración de los compuestos de la invención a un sujeto que necesite dicho tratamiento.

25 Tal y como se usa en la presente memoria (ya sea solo o en otros términos tales como cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, heterocicliclalquilo, arilalquilo y heteroarilalquilo), el término alquilo incluye radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono. Radicales alquilo más preferidos son radicales "alquilo inferior" que tienen 1 a 8, preferiblemente, 1 a 6 y, más preferiblemente, 1 a 4 átomos de carbono.

30 Ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo o 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, iso-hexilo.

35 Tal y como se usa en la presente memoria (ya sea solo o en otros términos tales como cicloalquilalquenilo, cicloalquenilalquenilo, heterocicliclalquenilo, arilalquenilo y heteroarilalquenilo), el término alquenilo incluye radicales lineales o ramificados, mono o poliinsaturados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquenilo son radicales "alquenilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y, más preferiblemente, 2 a 4 átomos de carbono, se prefiere que los radicales alquenilo sean mono o diinsaturados.

Ejemplos incluyen radicales vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo y 4-pentenilo.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, (ya sea solo o en otros términos tales como cicloalquilalquinilo, cicloalquenilalquinilo, heterocicliclalquinilo, arilalquinilo y heteroarilalquinilo), el término alquinilo incluye radicales mono o poliinsaturados, lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 20 átomos de carbono o, preferiblemente, 1 a 12 átomos de carbono. Más preferiblemente, los radicales alquinilo son radicales "alquinilo inferior" que tienen 2 a 8, preferiblemente 2 a 6 y, más preferiblemente, 2 a 4 átomos de carbono. En particular, se prefiere que los radicales alquinilo sean radicales alquinilos mono o disustituidos.

Ejemplos incluyen radicales 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

55 Tal y como se usa en la presente memoria (bien sea solo o en otros términos tales como arilalquilo, arilalquenilo y arilalquinilo), el término radical arilo incluye de forma típica un radical arilo monocíclico o policíclico C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> tal como fenilo o naftilo, antranilo o senantrilo. Se prefiere fenilo. Cuando un radical arilo tenga 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

60 Tal y como se describe en la presente memoria, el término radical heteroarilo (bien sea solo o en otros términos tales como heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo y heteroarilalquinilo), incluye de forma típica un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo aromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

65 Ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo,

lilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, imidazolidinilo, pteridinilo y pirazolilo.

5 Se prefieren los radicales oxadiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, furanilo, pirazinilo y pirimidinilo.

Cuando un radical heteroarilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

10 Tal y como se describe en la presente memoria (bien sea solo o en otros términos tales como cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo y cicloalquilalquinilo), el término cicloalquilo incluye radicales carbocíclicos saturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquilo tiene típicamente de 3 a 7 átomos de carbono.

15 Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Preferiblemente, es ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Cuando un radical cicloalquilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

20 Tal y como se describe en la presente memoria (bien sea solo o en otros términos tales como cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo y cicloalquenilalquinilo), el término cicloalquenilo incluye radicales carbocíclicos parcialmente insaturados y, a no ser que se indique de otro modo, un radical cicloalquenilo tiene típicamente de 4 a 7 átomos de carbono).

25 Ejemplos incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Preferiblemente, es ciclopentenilo y ciclohexenilo. Cuando un radical cicloalquenilo tiene 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

30 Tal y como se describe en la presente memoria (bien sea solo o en otros términos tales como heterocicllalquilo, heterocicllalquenilo y heterocicllalquinilo), el término radical heterociclico incluye típicamente un sistema de anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> monocíclico o policíclico, saturado o insaturado, no aromático, tal como un radical de 5, 6 ó 7 miembros, en el que uno o más, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 de los átomos de carbono, preferiblemente, 1 ó 2 de los átomos de carbono están reemplazados con un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren los radicales heterociclico saturados. Un radical heterocíclico puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contenga un heteroátomo. Cuando un radical heterociclico lleve 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

35 Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen piperidilo, pirrolidilo, pirrolinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolilo, azepanilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, triazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, cromanilo, isocromanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, oxiranilo, azaridinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo y 3-aza-tetrahidrofuranilo. Cuando un radical heterociclico lleve 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o distintos.

40 En una realización de la presente invención, G es un grupo COOH.

En otra realización de la presente invención, R3 y R4 son átomos de hidrógeno.

45 De forma típica, R1 y R2 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicllalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos.

50 Preferiblemente, R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 8 miembros, comprendiendo dichos grupos de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos.

55 En otra realización de la presente invención R5 se selecciona del grupo formado por grupos arilo monocíclicos o policíclicos de 6 a 14 miembros y grupos heteroarilo monocíclicos o policíclicos de 5 a 14 miembros que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos o restos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos; estando dichos grupos arilo o heteroarilo preferiblemente no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

60 En otra realización de la presente invención L1 es un grupo seleccionado de -NH-, -O- y -NHCO-.

En otra realización adicional de la presente invención, R5-L1 se selecciona del grupo que comprende benzamida, isonicotinamida, 2,6-naftiridin-1-ilamino, 2,7-naftiridin-1-ilamino, 2,6-naftiridin-1-iloxi y 2,7-naftiridin-1-iloxi, estando dichos grupos no sustituidos o sustituidos.

65 En otra realización de la presente invención, n es cero.

Compuestos preferidos de fórmula I tienen una configuración S en el átomo de carbono alfa al grupo G.

# ES 2 219 177 B1

Compuestos particularmente preferidos de fórmula I incluyen:

- Ácido (2*S*)-2-{{(terc-butilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- 5 • (2*S*)-2-(*N*-Bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-2-(*N*-bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6-diclorobenzoilamino)fenil]propiónico
- 10 • (2*S*)-3-{4-[(2,6-Diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propiónico
- 15 • (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propiónico
- 20 • (2*S*)-3-(4-[(1-(2,6-Diclorofenil)metanoil]amino)fenil)-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-3-(4-[(1-(2,6-diclorofenil)metanoil]amino)fenil)-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propiónico
- 25 • (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}propiónico
- 30 • (2*S*)-2-({[Bencil(etil)amino}sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-2-{{(benciletilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- 35 • (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dibutilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dibutilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]isobutilamino}sulfonil]amino}propionato de metilo
- 40 • Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]isobutilamino}sulfonil]amino}propiónico
- (2*S*)-2-({[Bis(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- 45 • Ácido (2*S*)-2-({[bis(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[metil(2-piridin-2-iletil)amino}sulfonil]amino)propionato de metilo
- 50 • Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[metil(2-piridin-2-iletil)amino}sulfonil]amino)propiónico
- (2*S*)-2-{{(Ciclohexilmetilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- 55 • Ácido (2*S*)-2-{{(ciclohexilmetilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil]amino)propionato de metilo
- 60 • Ácido (2*S*)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil]amino)propiónico
- 65 • (2*S*)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propionato de metilo

# ES 2 219 177 B1

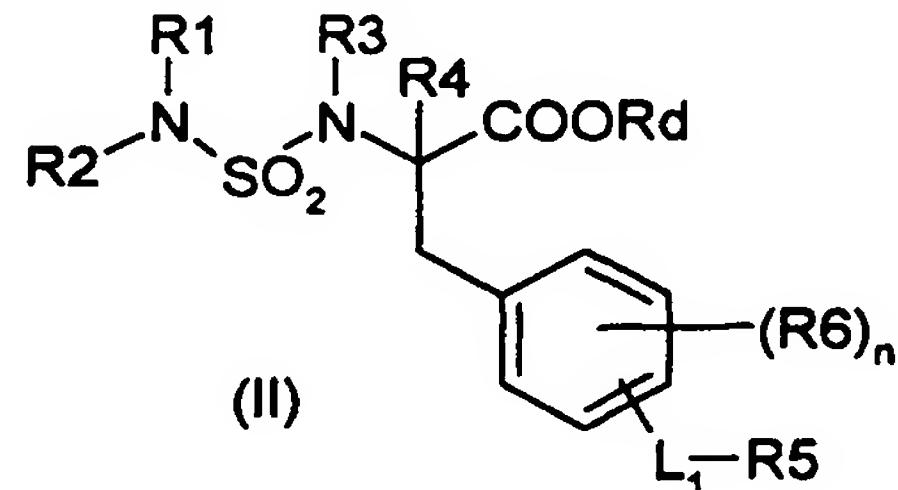
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propiónico
- (2S)-2-[(Azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-[(azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(morfolin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(morfolin-4-ilsulfonil)amino]propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(tiomorfolin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(tiomorfolin-4-ilsulfonil)amino]propiónico
- (2S)-2-{[(Dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(Diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(Diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-3-{4-[(2,6-Diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-2-{[(Dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-({[Ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{[(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo

# ES 2 219 177 B1

- Ácido (2S)-2-({[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-({[(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-({[Bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-({[Bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-({[Isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-({[isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(2,6-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil[(1S)-1-feniletil]amino]sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil[(1S)-1-feniletil]amino]sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil[(1R)-1-feniletil]amino]sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil[(1R)-1-feniletil]amino]sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Metil(fenil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[metil(fenil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-({[2-(Fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo

• Ácido (2S)-({[2-(fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propió-nico

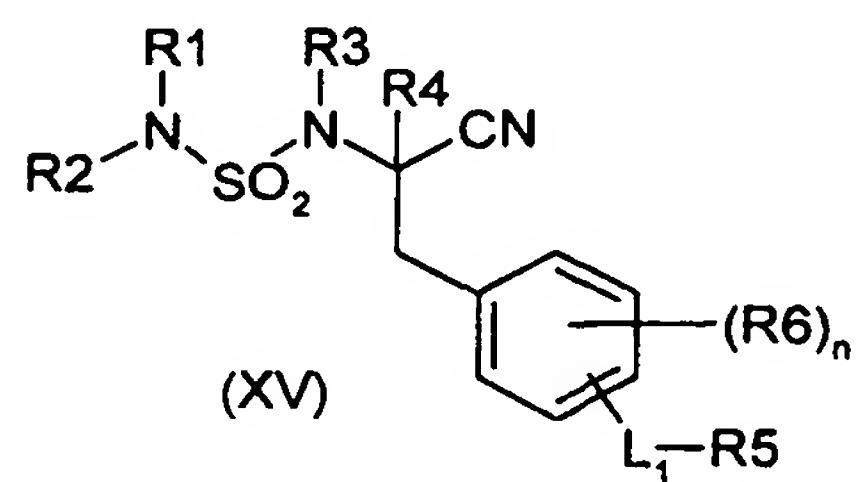
5 La presente invención proporciona también procedimientos para preparar un compuesto de la invención. Así, se puede obtener un compuesto de Fórmula I en la que Z es un grupo -COOH mediante hidrólisis de un éster de fórmula (II):



20 en la que Rd se selecciona del grupo formado por alquilo C<sub>1-6</sub> y aril-alquilo C<sub>1-4</sub>, preferiblemente metilo, etilo, iso-propilo, terc-butilo y bencilo.

25 La hidrólisis se puede llevar a cabo usando bien un ácido o una base, dependiendo de la naturaleza de Rd, por ejemplo, una base como hidróxido de litio, sodio o potasio en una mezcla de disolvente orgánico acuoso tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano a una temperatura de 20°C a 100°C. En el caso de hidrólisis ácida, en un ácido como ácido trifluoroacético, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente.

30 Además, los compuestos de Fórmula I en la que Z es un grupo tetrazol se pueden obtener tratando en condiciones convencionales el derivado nitrilo correspondiente de fórmula (XV):

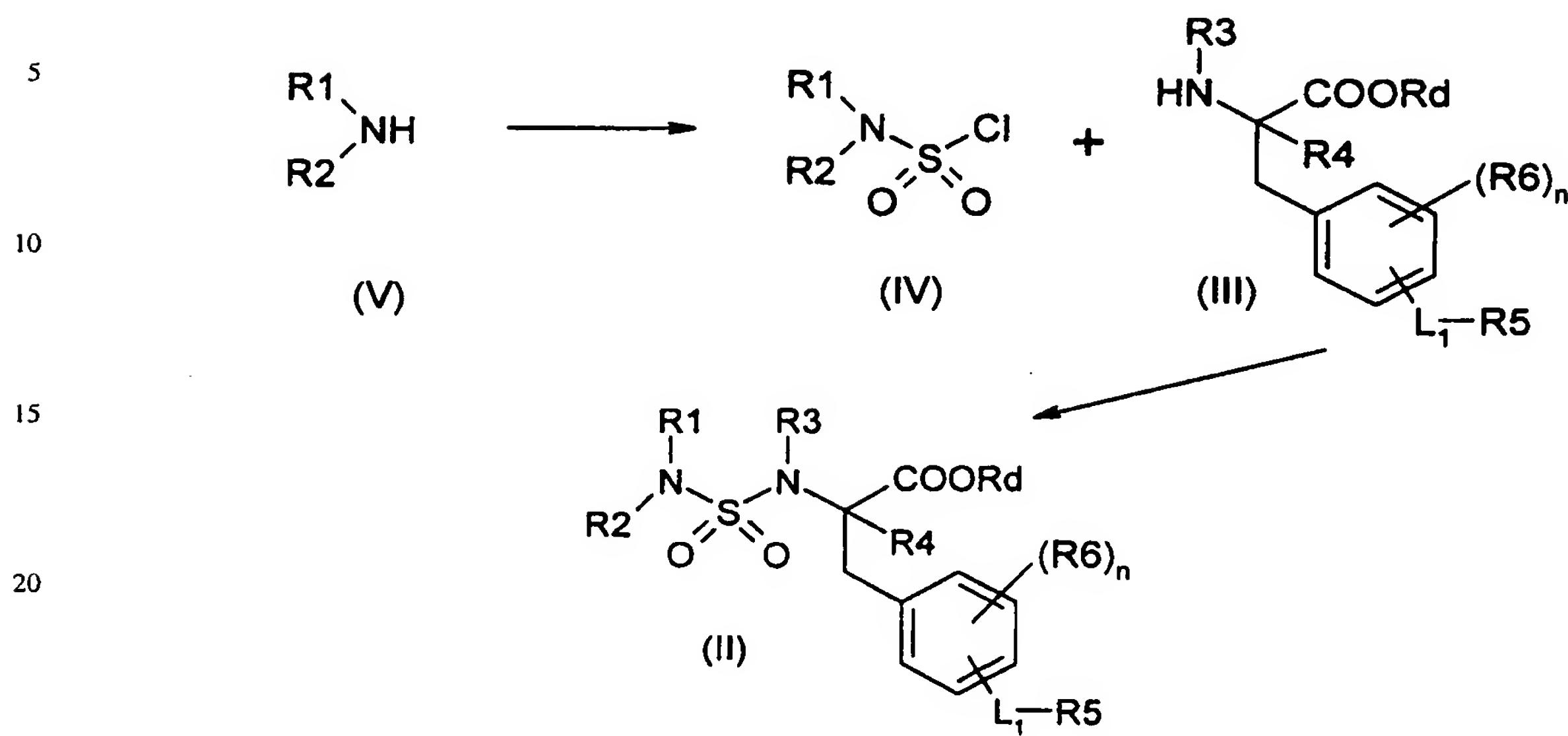


45 con azida de sodio o azida de tributilestaño en un disolvente orgánico inerte tal como dimetilformamida, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, por ejemplo, en presencia en algunos casos de un ácido tal como cloruro amónico, por ejemplo, a una temperatura de temperatura ambiente a 140°C.

50 Los derivados nitrilo de fórmula (XV) se pueden preparar a partir de la amida primaria correspondiente por procedimientos conocidos *per se*, por ejemplo, Z. Groznka, *et al. Roczniki Chemii Ann. Soc. Chim. Polonorum* (1971), 45, 967. Las amidas primarias se pueden obtener por condiciones convencionales. A modo de ilustración, se puede tratar un éster de fórmula (II) con solución saturada de amoníaco en metanol, etanol o dioxano, por ejemplo, a temperatura ambiente, proporcionando la amida primaria correspondiente.

55 Para la preparación de los ésteres de fórmula (II) están disponibles una serie de diferentes esquemas de síntesis. Cinco de estos esquemas se ejemplifican en los epígrafes Esquema 1 a Esquema 5.

Esquema 1



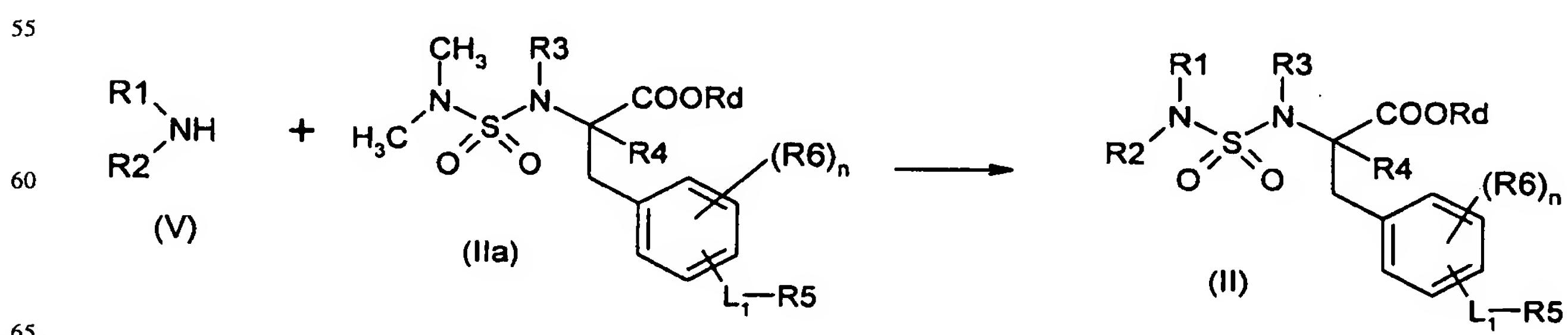
Se pueden preparar ésteres de fórmula (II), en la que R1, R2 y R3 son como se describen antes, mediante la reacción de la amina de fórmula (III) correspondiente o una de sus sales con un cloruro de sulfamoilo correspondiente de fórmula (IV).

La reacción se puede llevar a cabo en condiciones convencionales para este tipo de reacción en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, por ejemplo en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano a una temperatura de 0°C a 70°C.

Cuando no esté disponible de forma comercial el cloruro de sulfamoilo (IV), éstos compuestos se pueden preparar tratando en condiciones convencionales la amina correspondiente (V) con cloruro de sulfurilo, ácido sulfúrico fumante o ácido clorosulfónico en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletil amina, por ejemplo, seguido por tratamiento con pentacloruro de fósforo en un disolvente orgánico inerte tal como diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 80°C.

Aminas de fórmula (V) que no están disponibles de forma comercial en las que R1 y R2 con diferentes de H se pueden preparar a partir de las aminas primarias correspondientes por un procedimiento de alquilación reductora que emplea el aldehído correspondiente y un borohidruro, por ejemplo triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente tal como diclorometano, acetona, etanol, metanol, ortoformiato de trimetilo, en presencia de un ácido, cuando sea necesario, tal como ácido acético a una temperatura de temperatura ambiente hasta 80°C. Como alternativa, se puede llevar a cabo un procedimiento de alquilación usando el haluro, sulfonato, derivado sulfato correspondiente, por ejemplo, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte tal como por ejemplo tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, acetona, metil isobutil cetona, dimetilformamida, y en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido de cesio, a una temperatura de temperatura ambiente hasta 130°C.

Esquema 2



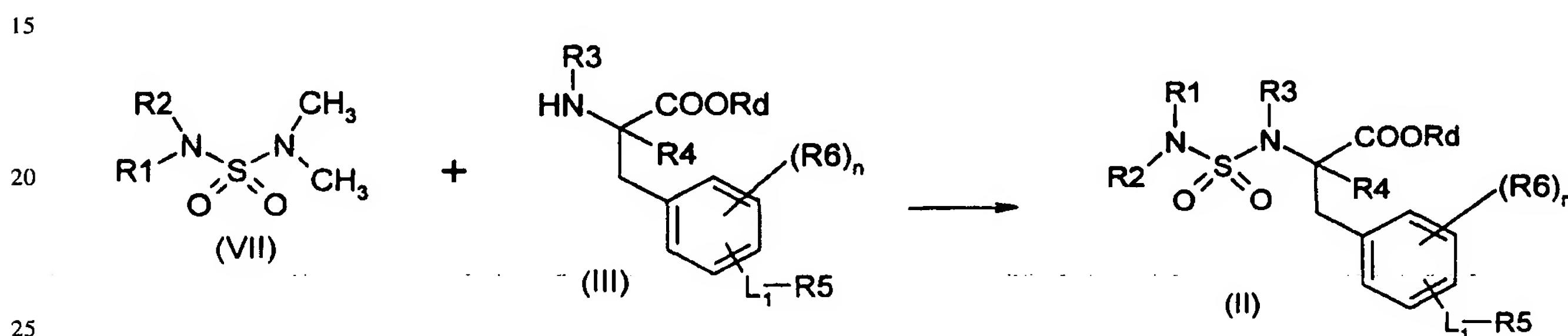
## ES 2 219 177 B1

Como alternativa, se pueden preparar ésteres de fórmula (II) en la que R1, R2 y R3 son como se han descrito antes, mediante reacción de la amina (V) correspondiente con dimetil sulfamida de fórmula (IIa).

La reacción entre la amina (V) y la sulfamida (IIa) se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como 5 piridina, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, 1,1,2-tricloroetano, por ejemplo a una temperatura de 50°C a 130°C.

La sulfamida de fórmula (IIa) se puede obtener haciendo reaccionar una amina correspondiente (III) con cloruro de 10 dimetilsulfamoilo en presencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletil amina, DBU, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte tal como piridina, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema 3

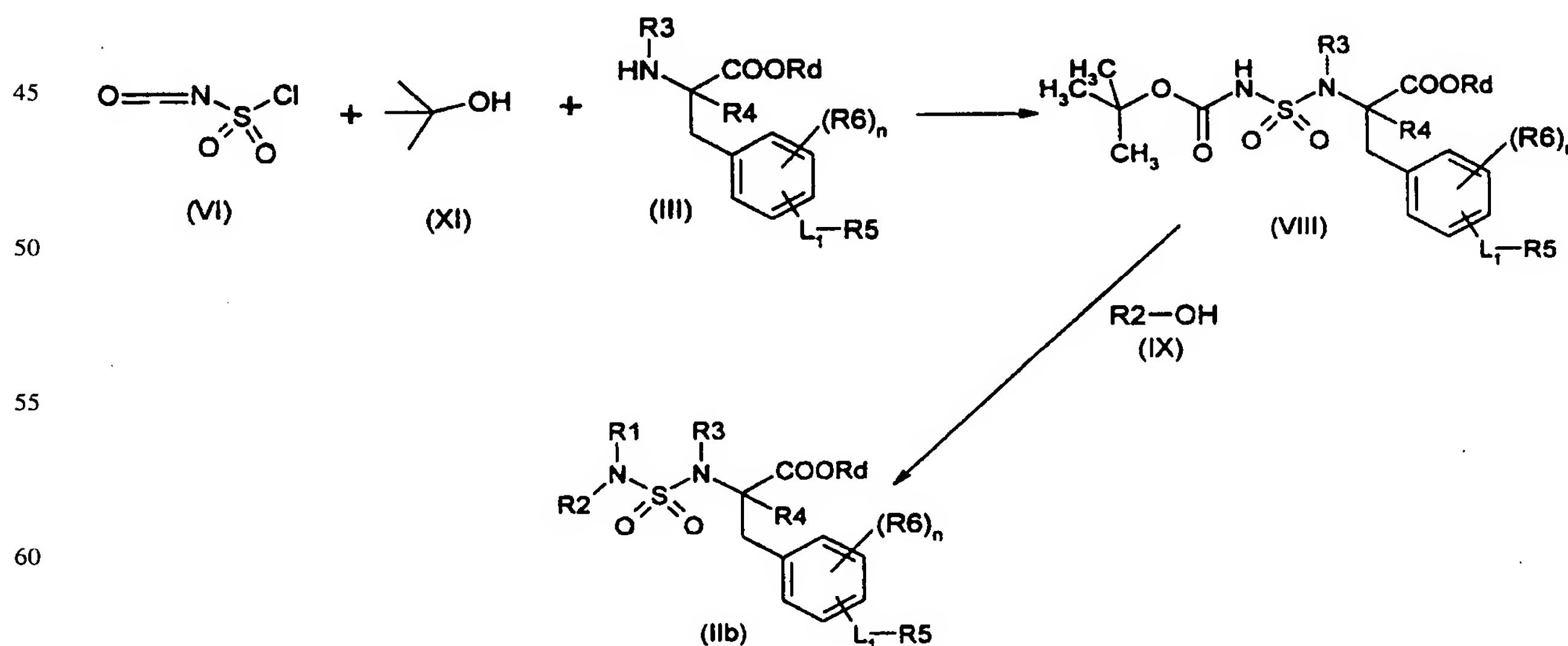


Además, se puede preparar el éster de fórmula (II) en la que R1, R2 y R3 son como se han descrito antes, mediante 30 reacción de la amina correspondiente de fórmula (III) o una de sus sales con una sulfamida correspondiente de fórmula (VII).

La reacción entre la amina (III) y la sulfamida (VII) se puede llevar a cabo en un disolvente orgánico inerte como 35 piridina, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, 1,1,2-tricloroetano, por ejemplo, a una temperatura de 50°C a 130°C.

La sulfamida de fórmula (VII) se puede obtener haciendo reaccionar una amina (V) correspondiente con cloruro 40 de dimetilsulfamoilo en presencia de una base como piridina, trietilamina, diisopropiletil amina, DBU, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte como piridina, diclorometano, tetrahidrofurano, dioxano a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente.

Esquema 4



Los ésteres de fórmula (II), en la que R1 es hidrógeno y R2 y R3 son como se han descrito antes, se pueden preparar 65 por reacción de la sulfamida correspondiente de fórmula (VIII) con un alcohol correspondiente de fórmula (IX):

## ES 2 219 177 B1

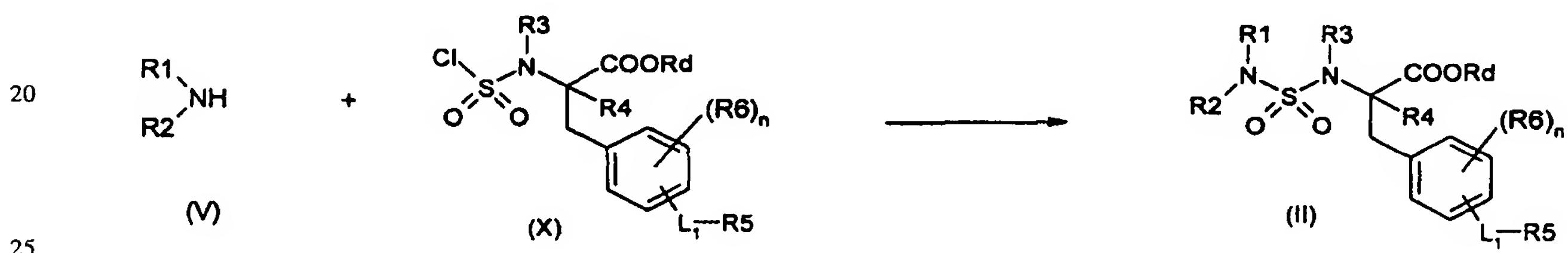
La reacción se puede llevar a cabo en condiciones convencionales de Mitsunobu en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina, tributilfosfina y un derivado azodicarbonilo como DEAD, DIAD, ADDP, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte tal como tetrahidrofuran, dioxano, éter dietílico a una temperatura de 0°C a 100°C.

5 La sulfamida de fórmula (VIII) se puede obtener haciendo reaccionar una amina correspondiente (III) con N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioilideno)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida (preparada como se describe por Jean-Yves Winum *et al.* en *Organic Letters* 2001, 3, 2241) en presencia de una base como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte como tetrahidrofuran, dioxano, éter dietílico, por ejemplo, a una temperatura de 0°C a 100°C.

10 Además, la reacción se puede llevar a cabo haciendo reaccionar la amina (III) con isocianato y terc-butanol en presencia de una base como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte como diclorometano, tetrahidrofuran, dioxano a una temperatura de -20°C a temperatura ambiente.

15

Esquema 5



Como alternativa, los ésteres de fórmula (II) en la que R1, R2 y R3 son como se han descrito antes, se pueden preparar por reacción de la amina (V) correspondiente con cloruro de sulfamollo de fórmula (X).

30 La reacción se puede llevar a cabo en condiciones convencionales para este tipo de reacción en presencia de una base como trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, por ejemplo, en un disolvente orgánico inerte como diclorometano, tetrahidrofuran, dioxano a una temperatura de 0°C a 70°C.

35 El cloruro de sulfamoilo de fórmula (X) se puede obtener haciendo reaccionar la amina correspondiente (III) con cloruro de sulfuro, ácido sulfúrico fumante o ácido clorosulfónico en presencia de una base como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, por ejemplo, seguido por tratamiento con pentacloruro de fósforo en un disolvente orgánico inerte como diclorometano, cloroformo, benceno, tolueno, por ejemplo a una temperatura de 0°C a 80°C.

40 Los aminoésteres de fórmula (III) en la que R3 no es hidrógeno se pueden preparar en condiciones de reacción de aminación reductora haciendo reaccionar un alfa-aminoacetato (XI) correspondiente



55 con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor (por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico y similares) y un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético glacial, ácido trifluoroacético y similares) a temperatura ambiente. Los disolventes adecuados para la reacción son hidrocarburos halogenados (por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares).

60 Los intermedios de fórmula (III) y las aminas de fórmula (V) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de materiales de partida conocidos por procedimientos bien conocidos en el campo de la química orgánica y se describen en particular en las siguientes publicaciones: documentos WO 98/58902, WO99/36393, WO99/43642, WO00/43372, WO00/73260, W001/79173, W001/32610 y WO02/20522.

65 En cualquiera de las descripciones generales de la síntesis de compuestos de Fórmula I, los compuestos intermedios en cualquier etapa pueden contener grupos protectores para proteger grupos funcionales que de otro modo reaccionarían en las condiciones descritas. Tales grupos protectores se añaden y retiran en etapas adecuadas durante la síntesis de los compuestos de Fórmula I y las químicas de tales protecciones y desprotecciones se describen con detalle en la técnica anterior (por ejemplo: T.W. Green and P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis"; John Wiley and Sons, Inc.; Tercera Edition, 1999).

5 Cuando se deseé obtener un enantiómero particular de un compuesto de Fórmula I, éste se puede producir a partir de la mezcla correspondiente de enantiómeros usando un procedimiento convencional adecuado para resolver los enantiómeros. Así por ejemplo, se pueden producir derivados diastereoisoméricos, por ejemplo, sales, por reacción de una mezcla de enantiómeros de Fórmula I, por ejemplo, un racemato y un compuesto quiral apropiado, por ejemplo, una base quiral. Los diastereoisómeros se pueden separar por cualquier medio conveniente, por ejemplo, por cristalización y recuperarse el enantiómero deseado, por ejemplo, por tratamiento con un ácido en el caso de que el diastereoisómero sea una sal. En otro procedimiento de resolución, se puede separar un racemato de Fórmula I usando Cromatografía Líquida de Alta Resolución quiral.

10 Como alternativa, si se desea, se puede obtener un enantiómero particular usando un intermedio quiral apropiado en uno de los procedimientos descritos antes.

15 Los compuestos de Fórmula I se pueden convertir por procedimientos conocidos *per se* en sales farmacéuticamente aceptables por reacción con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido sódico o potásico o una base orgánica. Las sales de adición de ácidos o álcalis así formadas se pueden intercambiar con iones contrarios farmacéuticamente aceptables adecuados usando procedimientos conocidos *per se*.

20 Además, los compuestos de Fórmula I en los que existe la presencia de un grupo básico se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables, preferiblemente sales de adición de ácidos, por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como los ácidos fumárico, tartárico, cítrico, succínico o clorhídrico.

### Acción farmacológica

25 La presente invención también proporciona un procedimiento para tratar un sujeto afectado por un estado patológico susceptible de aliviarse mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ , que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico susceptible de mejorarse o prevenirse mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

30 Los expertos en la técnica son conocedores de los estados patológicos susceptibles de aliviarse mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ . Tales estados incluyen, por ejemplo, estados susceptibles de aliviarse mediante la administración de un anticuerpo anti- $\alpha 4$  conocido. Los compuestos de la invención se pueden usar por tanto para aliviar cualquier estado patológico susceptible de alivio mediante un anticuerpo anti- $\alpha 4$ .

35 Los siguientes ensayos demuestran la actividad de los compuestos.

#### *Adhesión de las células U-937 a VCAM-1 humana (ensayo de unión de $\alpha 4\beta 1$ )*

40 Se inmovilizó durante la noche en placas de microvaloración VCAM-1 humano recombinante (R&D Systems Ltd., UK) a 2  $\mu$ g/ml en PBS. Se eliminó por lavado las VCAM-1 no ligadas y se bloquearon las placas revestidas de VCAM-1 con albúmina sérica bovina (BSA) 2,5% en PBS durante 2 horas a temperatura ambiente. Las células U-937 se marcaron con diacetato de 5-carboxifluoresceína (5-CFDA) con el fin de detectar células ligadas a los pocillos. Los compuestos de ensayo se añadieron a los pocillos seguidos por células U-937 y se llevó a cabo el ensayo de adhesión durante 1 hora a 37°C. Después de la incubación, los pocillos se vaciaron y lavaron. Se midió la inhibición de la unión por la cantidad de fluorescencia ligada a la placa para cada una de las diversas concentraciones de compuesto de ensayo, así como para los controles que no contenían compuesto de ensayo, con un sistema de medida de la fluorescencia Cytofluor 2300.

#### *Adhesión de células RPMI 8866 a MAdCAM-1 de ratón (ensayo de unión de $\alpha 4\beta 7$ )*

50 Se recubrieron durante la noche MAdCAM-1 de ratón recombinantes sobre una placa de 96 pocillos. Se eliminaron por lavado las MAdCAM-1 no ligadas y las placas se bloquearon con BSA al 0,5%. Las células se marcaron con BCECF-AM y se añadieron a placas recubiertas de ligando. Los compuestos de ensayo se añadieron a los pocillos seguidos de RPMI 8866 y se llevó a cabo el ensayo de adhesión durante 45 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, se vaciaron y lavaron los pocillos. Se midió la inhibición de la unión por la cantidad de fluorescencia ligada a la placa para cada una de las diversas concentraciones de compuesto de ensayo, así como para los controles que no contenían compuesto de ensayo, con un sistema de medida de la fluorescencia Cytofluor 2300.

55 Los compuestos de la invención tienen por lo general valores de  $CI_{50}$  en el ensayo de  $\alpha 4\beta 1$  inferiores a 10  $\mu$ M. Los compuestos de los Ejemplos tuvieron de forma típica valores de  $CI_{50}$  de 1  $\mu$ M e inferiores. Los compuestos más preferidos de la presente invención presentaron valores de  $CI_{50}$  inferiores a 100 nM en uno o ambos ensayos de adhesión.

60 Los siguientes Ejemplos tienen valores de  $CI_{50}$  en los ensayos de  $\alpha 4\beta 1$  entre 100 nM y 1  $\mu$ M: 1, 7, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 25, 27, 29, 31, 33, 41, 43, 45, 49, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65 y 73

65 Los siguientes Ejemplos tienen valores de  $CI_{50}$  en los ensayos de  $\alpha 4\beta 1$  inferiores a 100 nM: 3, 51, 69, 71, 77 y 81.

La capacidad de los compuestos de Fórmula (I) de actuar como antagonistas de las acciones de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  los hacen útiles para inhibir procesos de adhesión celular (por ejemplo, leucocitos), incluyendo la activación, migración, proliferación y diferenciación celular, previniendo o revertiendo así los síntomas de trastornos inmunes o inflamatorios y de otros estados patológicos conocidos por estar mediados por la unión de  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$  a sus diversos y respectivos ligandos. El sujeto que necesita tratamiento es de forma típica un mamífero, en particular, un ser humano.

Con preferencia, dicho estado patológico, enfermedad o trastorno se selecciona de esclerosis múltiple, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, enfermedades inflamatorias de los pulmones, artritis reumatoide, polidermatomiositis, artritis séptica, diabetes tipo I, rechazo a un trasplante de órganos, reestenosis, rechazo a un trasplante autólogo de médula ósea, secuelas inflamatorias de infecciones virales, dermatitis atópica, miocarditis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, ciertos tipos de nefritis tóxica y con base inmune, hipersensibilidad dérmica por contacto, psoriasis, metástasis tumoral, aterosclerosis e isquemia cerebral.

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I, variará naturalmente con la naturaleza de la gravedad del estado que se trata y con el compuesto particular de Fórmula I y su vía de administración. También variará conforme a la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria variará en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente, de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por Kg y, lo más preferible, de 0,1 a 10 mg por Kg, en dosis únicas o divididas. Por otro lado, puede ser necesario el uso de dosis fuera de estos límites en algunos casos.

Se puede emplear cualquier vía de administración para proporcionar a un mamífero, en especial a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, sellos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares.

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, el procedimiento de tratamiento o uso de la presente invención también puede implicar composiciones farmacéuticas que comprenden cualquier compuesto de la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El término "composición" como en una composición farmacéutica, está destinado para que incluya un producto que comprende el(s) ingrediente(s) activo(s), y el ingrediente o ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más de los ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición constituida mezclando un compuesto de la invención, ingrediente(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación de aerosol) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza e intensidad de los estados que se estén tratando y de la naturaleza del ingrediente activo. Se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

En uso práctico, los compuestos de la invención se pueden combinar como ingrediente activo en una mezcla íntima con un excipiente farmacéutico conforme o a técnicas de combinación farmacéutica convencionales. El excipiente puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o excipientes tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones orales sólidas tales como, polvos, cápsulas y comprimidos, siendo las preparaciones sólidas preferidas sobre las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente excipientes farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir por técnicas convencionales acuosas o no acuosas.

Se pueden preparar composiciones para inyección parenteral a partir de sales solubles, las cuales pueden estar o no liofilizadas y que se pueden disolver en medios acuosos exentos de pirógenos o en otros fluidos para inyección parenteral apropiados.

Para administración por inhalación, los compuestos de la presente invención se liberan convenientemente en forma de una presentación de pulverizador de aerosol desde envases a presión nebulizadores. Los compuestos 5 también

se pueden liberar en forma de polvos, que se pueden formular, y la composición de polvo se puede inhalar con ayuda de un dispositivo inhalador de polvo por insuflación. Los sistemas preferidos de liberación para inhalación son el aerosol para inhalación de dosis medidas (MDI), que se puede formular como una suspensión o solución de compuesto de Fórmula I en propulsores adecuados, tales como fluorcarbonos o compuestos hidrocarbonados y aerosol para inhalación de polvo seco (DPI), que se puede formular como un polvo seco de un compuesto de Fórmula I con o sin otros excipientes.

Las formulaciones tópicas adecuadas de un compuesto de la invención incluyen dispositivos transdérmicos, aerosoles, cremas, geles, pomadas, lociones, polvos de aplicación externa y similares.

## 10 Ejemplos

Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para usar en las mismas se ilustran por los siguientes Ejemplos, incluyendo los Ejemplos de Preparación (Preparaciones 1 y 2), que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

### Preparación 1

(2S)-2-*[(terc-butoxicarbonil)amino]sulfonil]amino*-3-*{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo*

Se añadió trietilamina (0,25 g, 2,48 mmol) a una suspensión de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-*{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo* y *N-(terc-butoxicarbonil)-N-[4-(dimetilazanioilideno)-1,4-dihidropiridin-1-ilsulfonil]azanida* en tetrahidrofurano (10 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante toda la noche. Se eliminó el disolvente, se disolvió el producto bruto en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1N (25 ml) y salmuera (25 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,63 g, 40%) como un aceite incoloro.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,90 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,55 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

### Preparación 2

(2S)-2-*[(dimetilamino)sulfonil]amino*-3-*(4-nitrofenil)propionato de metilo*

A una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (10,9 g, 76,16 mmol) en piridina (55 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de (2S)-2-amino-3-*(4-nitrofenil)propionato de metilo* (4,27 g, 19,04 mmol) en piridina (55 ml), gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (3,51 g, 56%) como un sólido blanco.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,15 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 6H).

## 45 Ejemplo 1

Ácido (2S)-2-*[(terc-butilamino)sulfonil]amino*-3-*{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico*

Se añadió una solución de cloruro de 2-metilpropano-2-sulfonilo (0,32 g, 1,85 mmol) (preparada como se describe en J. A. Kloek and K. L. Leschinsky *J. Org. Chem.* 1976, 41, 4028) en cloruro de metileno (4 ml), gota a gota, a una solución de (2S)-2-amino-3-*{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo* (0,25 g, 0,62 mmol) y trietilamina (0,31 g, 3,09 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno:acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,05 g, 16%) como un sólido blanco.

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del sólido anterior (0,05 g, 0,1 mmol) y LiOH.H<sub>2</sub>O (6 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml). Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico hasta pH 6. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo el compuesto del epígrafe (0,04 g, 82%) como un sólido blanco.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,62 (s ancho, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 1,26 (s, 9H).

## Ejemplo 2

*(2S)-2-(*N*-Bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6diclorobenzoilamino)fenil]propionato de metilo*

5 Se añadió, gota a gota una solución de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,80 g, 3,18 ml) en THF (4 ml) a una solución de la Preparación 1 (1 g, 1,59 mmol), alcohol bencílico (0,99 g, 9,52 mmol) y tributilfosfina (0,79 ml, 3,18 mmol) en THE (5 ml) a 0° en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a 96°C durante otras 24 horas, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 3:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,12g, 14%) como un aceite incoloro.

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 11,31 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 7,60 (m, 5H), 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,91 (m, 2H).

## Ejemplo 3

*Ácido (2S)-2-(*N*-bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6diclorobenzoilamino)fenil]propiónico*

15 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del producto bruto anterior (0,19 g, 0,36 mmol) y LiOH.H<sub>2</sub>O (36 mg, 0,85 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y H<sub>2</sub>O (4 ml). Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido cítrico hasta pH 2. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo el compuesto del epígrafe (0,08 g, 43%) como un sólido blanco.

p.f.: 157°C

20  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,68 (s, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H).

## Ejemplo 4

*(2S)-3-{4-[(2,6-Diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil}amino}propionato de metilo*

25 Se añadió una solución de (2S)-2-amino-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo (0,45 g, 1,23 mmol) en piridina (5 ml), gota a gota a 0°C, a una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (0,7 g, 4,91 mmol) en piridina (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente 30 se eliminó, se disolvió el producto bruto en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó 35 por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,33 g, 28%) como un sólido blanco.

40  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,64 (s, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).

## Ejemplo 5

*Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil}amino}propiónico*

45 Se añadió NaOH 2N (2 ml) a una solución del sólido anterior (0,072 g, 0,015 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido cítrico hasta pH 2. El precipitado se recogió por filtración obteniendo el compuesto 50 del epígrafe (0,07 g, 70%) como un sólido blanco.

p.f.: 186°C

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,70 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,26 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (s, 6H).

## Ejemplo 6

*(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil}amino}propionato de metilo*

60 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

65  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,59 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,14 (m, 2H), 2,64 (s, 6H).

## Ejemplo 7

*Ácido (2S)-3-[(4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil)-2-[(dimetilamino)sulfonil]amino]propiónico*

5 El compuesto del epígrafe (81%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 6 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 197°C

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,85 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,43 (s, 6H).

## Ejemplo 8

*(2S)-3-[(4-[(1-(2,6-Diclorofenil)metanoil]amino]fenil)-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propionato de metilo*

20 Se calentó a reflujo durante 20 horas una mezcla del compuesto del Ejemplo 4 (0,1 g, 0,211 mmol) y piperidina (0,18 g, 2,11 mmol) en dioxano (1 ml). El disolvente se eliminó, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno:acetato de etilo, 10:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,03 g, 26%) como un sólido blanco.

25  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,72 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,48 (m, 4H), 1,24 (m, 6H).

## Ejemplo 9

*Ácido (2S)-3-[(4-[(1-(2,6-diclorofenil)metanoil]amino]fenil)-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propiónico*

30 El compuesto del epígrafe (95%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 8 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,76 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,26 (d, 2H), 3,86 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,27 (m, 6H).

## Ejemplo 10

*(2S)-3-[(4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil)-2-[(diisobutilamino)sulfonil]amino]propionato de metilo*

40 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y diisobutilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

45  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,53 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 5,02 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,82 (d, 4H), 1,94 (m, 2H), 0,86 (d, 12H).

## Ejemplo 11

*Ácido (2S)-3-[(4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil)-2-[(diisobutilamino)sulfonil]amino]propiónico*

50 El compuesto del epígrafe (65%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 10 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 209°C

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,81 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 3,76 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (d, 4H), 1,67 (m, 1H), 0,80 (d, 12H).

## Ejemplo 12

*(2S)-2-[(Bencil(etil)amino)sulfonil]amino)-3-[(4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil)propionato de metilo*

60 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y benciletilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

65  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,80 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,24 (m, 7H), 3,89 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 0,80 (t, 3H).

## Ejemplo 13

*Ácido (2S)-2-{{(benciletilamino)sulfonil}amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico*

5 El compuesto del epígrafe (94%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 12 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 190°C

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,82 (s ancho, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,26 (m, 7H), 3,90 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 0,803 (t, 3H).

## Ejemplo 14

*(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dibutilamino)sulfonil}amino}propionato de metilo*

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y dipentilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

20  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,50 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 1,25 (m, 4H), 0,90 (m, 6H).

## Ejemplo 15

*Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dibutilamino)sulfonil}amino}propiónico*

El compuesto del epígrafe (89%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 14 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

30 p.f.: 167°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,78 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,28 (d, 2H), 3,72 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,73 (m, 5H), 1,28 (m, 8H), 0,85 (m, 6H).

## Ejemplo 16

*(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]isobutilamino}sulfonil}amino)propionato de metilo*

40 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y *N*-(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)-*N*-isobutilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,65 (m, 3H), 4,90 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,20 (m, 4H), 2,83 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 0,90 (d, 6H).

## Ejemplo 17

*Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]isobutilamino}sulfonil}amino)propiónico*

50 El compuesto del epígrafe (85%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 16 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 192°C

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,82 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,73 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 0,76 (d, 6H).

## Ejemplo 18

*(2S)-2-({Bis(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil)amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo*

60 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y *N,N*-bis(tien-2-ilmetil)amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,99 (m, 4H), 5,43 (d, 1H), 4,39 (d, 4H), 4,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,07 (m, 2H).

## Ejemplo 19

*Ácido (2S)-2-({{bis(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico*

5 El compuesto del epígrafe (89%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 18 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,06 (dd, 4H), 3,86 (m, 1H), 2,88 (m, 2H).

## Ejemplo 20

*(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{metil(2-piridin-2-iletil)amino}sulfonil}amino)propionato de metilo*

15 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y N-metil-N-(2-piridin-2-iletil)amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

20  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (s, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,17 (m, 4H), 5,46 (d, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

## Ejemplo 21

*Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{metil(2-piridin-2-iletil)amino}sulfonil}amino)propiónico*

25 El compuesto del epígrafe (70%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 20 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

30  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,26 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,46 (s, 3H).

## Ejemplo 22

35 *(2S)-2-{{(Ciclohexilmetilamino)sulfonil}amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo*

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y ciclohexilmethylamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

40  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,31 (m, 5H).

## Ejemplo 23

45 *Ácido (2S)-2-{{(ciclohexilmetilamino)sulfonil}amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico*

El compuesto del epígrafe (91%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 22 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

50 p.f.: 196°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,59 (s ancho, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,66 (s, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,12 (d, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,43 (m, 5H), 1,06 (m, 5H).

## Ejemplo 24

*(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)propionato de metilo*

60 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 6 y N-(3-metilbutil)-N-(tien-2-ilmetil)amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

65  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>): 8,55 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 5,12 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 1,42 (m, 3H), 0,88 (m, 6H).

## Ejemplo 25

Ácido (2S)-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]-2-[(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil]amino)propiónico

5 El compuesto del epígrafe (95%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 24 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

10 p.f.: 187°C

15  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,83 (s ancho, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,81 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,71 (d, 6H).

## Ejemplo 26

15 (2S)-3-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil]-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propionato de metilo

20 Se calentó a reflujo durante 20 horas una mezcla de la Preparación 2 (0,25 g, 0,75 mmol) y piperidina (0,64 g, 7,5 mmol) en dioxano (3 ml). Se eliminó el disolvente, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El aceite bruto resultante (0,17 g, 60%) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Se añadieron polvo de cinc (0,29 g, 4,5 mmol) y cloruro amónico (0,36 g, 6,7 mmol) en porciones a una solución del producto bruto anterior (0,17 g, 0,45 mmol) en metanol (7 ml). A continuación, se añadió agua (3,5 ml) gota a gota, después de cesar la reacción ligeramente exotérmica, la solución se agitó durante una 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío hasta la aparición de un precipitado amarillo. El precipitado se recogió por filtración proporcionando (2S)-3-(4-aminofenil)-2-[(dimetilamino)sulfonil]amino]propionato de metilo (0,13 g, 87%) como un sólido amarillo.

30 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3,5-dicloroisonicotinoilo (0,12 g, 0,58 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a una solución agitada de (2S)-3-(4-aminofenil)-2-[(dimetilamino)sulfonil]amino]propionato de metilo (0,133 g, 0,4 mmol) y N-metilmorfolina (0,07 g, 0,72 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cloruro de metileno:acetato de etilo, 3:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,06 g, 28%) como un sólido blanco.

35  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,59 (s, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (m, 6H), 1,50 (m, 6H).

## 40 Ejemplo 27

Ácido (2S)-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propiónico

45 El compuesto del epígrafe (81%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 26 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 208°C

50  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,82 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,67 (m, 5H), 1,26 (m, 6H).

## Ejemplo 28

55 (2S)-2-[(Azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto de la Preparación 2 y azepan siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 26.

60  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,05 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 1,60 (m, 8H).

## Ejemplo 29

65 Ácido (2S)-2-[(azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]propiónico

El compuesto del epígrafe (93%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 28 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

# ES 2 219 177 B1

p.f.: 185°C

5  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,80 (s ancho, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 3,78 (m, 1H), 2,81 (m, 6H), 1,42 (m, 8H).

## Ejemplo 30

*(2S)-3-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil-2-[(morfolin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo*

10 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto de la Preparación 2 y morfolina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 26.

15  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,80 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,25 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (m, 5H).

## Ejemplo 31

*Ácido (2S)-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil-2-[(morfolin-4-ilsulfonil)amino]propiónico*

20 El compuesto del epígrafe (83%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 30 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

p.f.: 152°C

25  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,90 (s ancho, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,70 (m, 5H).

## Ejemplo 32

30 *(2S)-3-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil-2-[(tiomorfolin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo*

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto de la Preparación 2 y tiomorfolina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 26.

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,05 (m, 6H), 2,50 (m, 4H).

## Ejemplo 33

40 *Ácido (2S)-3-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil-2-[(tiomorfolin-4-ilsulfonil)amino]propiónico*

El compuesto del epígrafe (58%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 32 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 5.

45 p.f.: 173°C

$\delta$ (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,91 (s ancho, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,06 (m, 6H), 2,45 (m, 4H).

## Ejemplo 34

*(2S)-2-{{(Dimetilamino)sulfonil}amino}-3-[(4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil)propionato de metilo*

55 Se añadió una solución de (2S)-2-amino-3-[(4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil)propionato de metilo (2,29 g, 7,08 mmol) en piridina (20 ml), gota a gota a 0°C, a una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (4,07 g, 28,34 mmol) en piridina (20 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó, se disolvió el producto bruto en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 N (200 ml) y salmuera (200 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 1:1) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,9 g, 38%) como un sólido blanco.

60  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,30 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,26 (dd, 4H), 4,92 (d, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 6H).

## Ejemplo 35

*Ácido (2S)-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico*

5 Se añadió NaOH 2N (2 ml) a una solución del sólido anterior (0,09 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la solución acuosa resultante se acidificó con ácido cítrico hasta pH 2. El precipitado se recogió por filtración, obteniendo el compuesto del epígrafe (0,05 g, 56%) como un sólido blanco.

10 p.f.: 202°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,88 (s ancho, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,40 (s, 6H).

## 15 Ejemplo 36

*(2S)-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo*

20 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 34 y diisobutilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,30 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (dd, 4H), 4,78 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,86 (d, 4H), 1,88 (m, 2H), 0,91 (d, 12H).

## 25 Ejemplo 37

*Ácido (2S)-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico*

30 El compuesto del epígrafe (93%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 36 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 88°C

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,82 (s ancho, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 0,78 (d, 12H).

## Ejemplo 38

*(2S)-2-{{(Diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo*

40 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir del compuesto del Ejemplo 46 y diisobutilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

45  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,17 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,25 (s ancho, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,09 (m, 2H), 2,88 (d, 4H), 1,91 (m, 2H), 0,90 (d, 12H).

## Ejemplo 39

*Ácido (2S)-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico*

50 El compuesto del epígrafe (79%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 38 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,34 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,77 (d, 12H).

## Ejemplo 40

*(2S)-3-{{(2,6-Diclorobenzoil)amino}fenil}-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo*

60 Se añadió trietilamina (0,4 g, 3,94 mmol) en atmósfera de nitrógeno a una solución de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{{(2,6-diclorobenzoil)amino}fenil}propionato de metilo (0,79 g, 1,97 mmol) y cloruro de 2,6-dimetilpiperidina-1-sulfonilo (0,38 g, 1,79 mmol) (preparado como se describe en J. A. Kloek and K. L. Leschinsky *J. Org. Chem.* 1976, 41, 4028) en tetrahidrofurano (14 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó, el producto bruto se disolvió en diclorometano y se lavó con solución al 5% de ácido cítrico (100 ml) y salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 3:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,27 g, 28%) como un sólido blanco.

## ES 2 219 177 B1

5  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7,55 (d, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,48 (m, 6H), 1,29 (d, 6H).

### Ejemplo 41

10 Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}-2-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propiónico

15 El compuesto del epígrafe (95%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 40 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

10 p.f.: 159°C

15  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,74 (s ancho, 1H), 10,69 (s, 1H), 7,53 (m, 6H), 7,23 (d, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,17 (d, 6H).

### Ejemplo 42

20 (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(diisopropilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo

25 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y diisopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

20  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,01 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,11 (d, 2H), 1,23 (dd, 12H).

### Ejemplo 43

30 Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(diisopropilamino)sulfonil]amino}propiónico

35 El compuesto del epígrafe (70%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 34 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

30 p.f.: 151°C

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,70 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,40 (s ancho, 1H), 7,25 (d, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 1,01 (d, 6H).

### Ejemplo 44

40 (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo

45 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y 2,6-dimetilpiperidina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

50  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,00 (d, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,07 (m, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,29 (d, 6H).

### Ejemplo 45

55 Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfoniil]amino}propiónico

60 El compuesto del epígrafe (64%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 34 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

50 p.f.: 162°C

65  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,72 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,26 (d, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,15 (d, 6H).

### Ejemplo 46

65 (2S)-2-[(Dimetilamino)sulfonil]amino}-3-{4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil}propionato de metilo

70 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

# ES 2 219 177 B1

5  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,37 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,28 (m, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,42 (s, 6H).

## Ejemplo 47

### Ácido (2S)-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico

10 El compuesto del epígrafe (51%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 46 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

15 p.f.: 211°C

20  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,72 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (s ancho, 1H), 7,26 (d, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,15 (d, 6H).

## Ejemplo 48

### (2S)-2-{{(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo

25 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo y diisopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

30  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7,58 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (d, 2H), 1,23 (dd, 12H).

## Ejemplo 49

### Ácido (2S)-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico

35 El compuesto del epígrafe (77%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 48 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

40 p.f.: 168°C

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,65 (s ancho, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,32 (s ancho, 1H), 7,22 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,11 (d, 6H), 1,01 (d, 6H).

## Ejemplo 50

### (2S)-2-{{(Ciclohexil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo

45 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y ciclohexil(isopropil)amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

50  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,94 (d, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,69 (m, 6H), 1,24 (m, 10H).

## Ejemplo 51

### Ácido (2S)-2-{{(ciclohexil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico

55 El compuesto del epígrafe (85%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 50 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

50 p.f.: 162°C

60  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,86 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,10 (s ancho, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 1,58 (m, 6H), 1,11 (m, 10H).

## Ejemplo 52

### (2S)-2-{{(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo

65 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo y diisopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

# ES 2 219 177 B1

5  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,29 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (m, 4H), 4,81 (d, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 1,27 (d, 6H), 1,24 (d, 6H).

## Ejemplo 53

### Ácido (2S)-2-*{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico*

10 El compuesto del epígrafe (70%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 52 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

15 p.f.: 112°C

20  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,44 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,14 (d, 6H), 1,04 (d, 6H).

## Ejemplo 54

### (2S)-2-*{[(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo*

25 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo y diisopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

30  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,20 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,19 (d, 4H), 4,78 (d, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,09 (d, 2H), 1,27 (d, 6H), 1,23 (d, 6H).

## Ejemplo 55

### Ácido (2S)-2-*{[(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico*

35 El compuesto del epígrafe (64%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 54 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

40 p.f.: 195°C

35  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,70 (s ancho, 1H), 9,33 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,12 (d, 6H), 1,02 (d, 6H).

## Ejemplo 56

### (2S)-2-*{[(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo*

45 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo y 2,6-dimetilpiperidina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

50  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,34 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 1,36 (m, 6H), 1,16 (d, 6H).

## Ejemplo 57

### Ácido (2S)-2-*{[(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico*

55 El compuesto del epígrafe (80%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 56 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

60 p.f.: 204°C

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,32 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,17 (d, 6H).

## Ejemplo 58

### (2S)-2-*{[(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo*

65 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo y 2,6-dimetilpiperidina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

## ES 2 219 177 B1

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,44 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,76 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,93 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,17 (d, 6H).

### Ejemplo 59

Ácido (2S)-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil}amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico

El compuesto del epígrafe (76%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 58 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 151°C

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,44 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 3,74 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 1,37 (m, 6H), 1,18 (d, 6H).

### Ejemplo 60

(2S)-2-{{[Bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino}-3-[4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]-fenil]propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-[4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil]propionato de metilo y N-bencil-N-isopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

δ (CDCl<sub>3</sub>): 7,57 (d, 2H), 7,34 (m, 9H), 7,13 (d, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

### Ejemplo 61

Ácido (2S)-2-{{[bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino}-3-[4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil]propiónico

El compuesto del epígrafe (93%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 60 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 159°C

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,68 (s, 1H), 7,54 (m, 6H), 7,26 (m, 8H), 4,06 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,98 (d, 3H).

### Ejemplo 62

(2S)-2-{{[Bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino}-3-[4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-[4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]propionato de metilo y N-bencil-N-isopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

δ (CDCl<sub>3</sub>): 8,56 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,33 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 4,96 (d, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,14 (d, 3H), 1,12 (d, 3H).

### Ejemplo 63

Ácido (2S)-2-{{[bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino}-3-[4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil]propiónico

El compuesto del epígrafe (84%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 62 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 182°C

δ (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,82 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,27 (m, 8H), 4,02 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 0,94 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

## Ejemplo 64

(2S)-2-({{Isopropil(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo

5 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y *N*-(tien-2-ilmetil)propan-2-amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

10  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,52 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,18 (d, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 1,25 (d, 6H).

## Ejemplo 65

15 Ácido (2S)-2-({{isopropil(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico

20 El compuesto del epígrafe (98%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 64 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

25  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,75 (s ancho, 1H), 10,89 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,90 (d, 3H).

## Ejemplo 66

(2S)-2-({{Isopropil(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo

30 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo y *N*-(tien-2-ilmetil)propan-2-amina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

35  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7,56 (d, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,12 (d, 2H), 6,97 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 1,48 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 1,24 (d, 6H), 1,18 (d, 6H).

## Ejemplo 67

Ácido (2S)-2-({{isopropil(tien-2-ilmetil)amino}sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico

40 El compuesto del epígrafe (72%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 66 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 122°C

45  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,69 (s, 1H), 7,54 (m, 6H), 7,41 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 0,92 (d, 6H).

## Ejemplo 68

50 (2S)-3-{4-[(2,6-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{isobutil[(1S)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino]propionato de metilo

55 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y *N*-isobutil-*N*-(1S)-1-feniletilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

60  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (s, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 5,02 (m, 1H), 4,73 (d, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,77 (d, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,61 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 0,63 (d, 3H).

## Ejemplo 69

65 Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{isobutil[(1S)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino]propiónico

65 El compuesto del epígrafe (70%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 68 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 182°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,81 (s ancho, 1H), 10,88 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,29 (m, 8H), 4,83 (d, 1H), 3,81 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 0,53 (d, 3H), 0,39 (d, 3H).

Ejemplo 70

(2S)-2-({[Ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y N-ciclopentil-N-isopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,92 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,31 (m, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 71

Ácido (2S)-2-({[ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico

El compuesto del epígrafe (55%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 70 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: 157°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,56 (m, 5H), 1,31 (m, 3H), 1,10 (d, 3H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 72

(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y N-isobutil-N-isopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,90 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,78 (d, 6H).

Ejemplo 73

Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propiónico

El compuesto del epígrafe (91%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 72 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

p.f.: >300°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 9,43 (s, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,25 (dd, 5H), 3,66 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 1,61 (m, 6H), 1,12 (m, 10H).

Ejemplo 74

(2S)-2-({[Ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil}propionato de metilo

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de (2S)-2-amino-3-{4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil}propionato de metilo y N-ciclohexil-N-isopropilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

$\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 9,30 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,23 (m, 5H), 4,68 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,10 (m, 3H), 1,70 (m, 6H), 1,20 (m, 10H).

Ejemplo 75

Ácido (2S)-2-({[ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil}propiónico

El compuesto del epígrafe (81%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 74 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

## ES 2 219 177 B1

5 p.f.: 138°C

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,92 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,86 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,77 (d, 6H).

### 15 Ejemplo 76

20 *(2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(isobutil[(1R)-1-feniletil]amino)sulfonil]amino]propionato de metilo*

25 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y *N*-isobutil-*N*-(1R)-1-feniletilamina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 40.

30  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 8,55 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,10 (d, 2H), 5,10 (d, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 0,90 (m, 1H), 0,70 (d, 3H), 0,60 (d, 3H).

### 35 Ejemplo 77

40 *Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(isobutil[(1R)-1-feniletil]amino)sulfonil]amino]propiónico*

45 El compuesto del epígrafe (76%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 76 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

50 p.f.: 171°C

55  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 8,79 (s, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,29 (m, 7H), 4,80 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,43 (m, 4H), 0,56 (d, 3H), 0,0,42 (d, 3H).

### 60 Ejemplo 78

65 *(2S)-2-([(Metil(fenil)amino)sulfonil]amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo*

70 Se añadió ácido clorosulfónico (0,14 g, 1,24 mmol), gota a gota a 0°C, en presencia de trietilamina (0,25 g, 2,48 mmol) a una solución de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo (0,45 g, 1,24 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). Después de completarse la adición, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante otras 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto bruto se disolvió en benceno (2 ml), se añadió PCl<sub>5</sub> y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. El disolvente se eliminó de nuevo a presión reducida y el producto bruto resultante se trató con éter etílico. El sólido se separó por filtración y el aceite bruto resultante se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

75 Se añadió el cloruro de sulfamoilo bruto a 0°C a una solución de *N*-metilanilina (0,133 g, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en presencia de trietilamina (0,5 g, 4,96 mmol) y la mezcla se dejó agitar a esta temperatura durante 2 horas. Se eliminó el disolvente, el producto bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con cloruro amónico 0,5 M (50 ml) y salmuera (50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexanos:acetato de etilo, 3:2) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,08 g, 14%) como un sólido blanco.

80  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>): 7,59 (d, 2H), 7,32 (m, 9H), 7,14 (d, 2H), 4,94 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 3,03 (m, 2H).

### 85 Ejemplo 79

90 *Ácido (2S)-2-([(metil(fenil)amino)sulfonil]amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico*

95 El compuesto del epígrafe (89%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 78 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

100 p.f.: 117°C

105  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 12,85 (s ancho, 1H), 10,73 (s, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,25 (m, 6), 7,07 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,86 (m, 2H).

## Ejemplo 80

*(2S)-{[2-(Fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil]amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo*

5 El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de hidrocloruro de (2S)-2-amino-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo y 2-(fenilsulfonil)anilina siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 78.

10  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,85 (s, 1H), 8,98 (m, 2H), 8,88 (s, 2H), 7,97 (m, 3H), 7,75 (m, 3H), 7,41 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,10 (m, 2H).

## Ejemplo 81

15 *Ácido (2S)-{[2-(fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil]amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico*

El compuesto del epígrafe (83%) se preparó a partir del compuesto del Ejemplo 80 mediante hidrólisis de una forma similar al Ejemplo 35.

20 p.f.: 206°C

$\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>): 10,81 (s, 1H), 8,88 (m, 4H), 7,96 (m, 3H), 7,77 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,81 (m, 2H).

25 Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas conforme a la presente invención y procedimientos para su preparación.

## Ejemplo 82

30 *Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos*

Formulación:

35	Compuesto de la presente invención . . . . .	5,0 mg
	Lactosa . . . . .	113,6 mg
	Celulosa microcristalina . . . . .	28,4 mg
40	Anhídrido silícico ligero . . . . .	1,5 mg
	Estearato de magnesio . . . . .	1,5 mg

45 Usando una mezcladora, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 340,8 g de lactosa y 85,2 g de celulosa microcristalina. La mezcla se sometió a moldeo por compresión usando un compactador de cilindros, proporcionando un material comprimido en forma de copos. El material comprimido en forma de copos se pulverizó usando un molino de bolas y el material pulverizado se tamizó usando un tamiz de malla 20. Se añadió al material tamizado una porción de 4,5 g de anhídrido silícico ligero y 4,5 g de estearato de magnesio y se mezcló. El producto mezclado se sometió a una máquina de preparación de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón de 7,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesaban cada uno 150 mg.

## Ejemplo 83

55 *Preparación de una composición farmacéutica: comprimidos recubiertos*

Formulación:

60	Compuesto de la presente invención . . . . .	5,0 mg
	Lactosa . . . . .	95,2 mg
	Almidón de maíz . . . . .	40,8 mg
65	Polivinilpirrolidona . . . . .	7,5 mg
	Estearato de magnesio . . . . .	1,5 mg
	Hidroxipropilcelulosa . . . . .	2,3 mg

# ES 2 219 177 B1

5	Polietilenglicol . . . . .	0,4 mg
	Dióxido de titanio . . . . .	1,1 mg
	Talco purificado . . . . .	0,7 mg

10 Usando una máquina de granulación en lecho fluidizado, se mezclaron 15 g del compuesto de la presente invención con 285,6 g de lactosa y 12,4 g de almidón de maíz. Por separado, se disolvieron 22,5 g de polivinilpirrolidona en 127,5 g de agua preparando una solución aglutinante. Usando una máquina de granulación en lecho fluidizado, se pulverizó la solución aglutinante sobre la mezcla anterior proporcionando gránulos. Se añadió una porción de 4,5 g de estearato de magnesio a los gránulos obtenidos y se mezcló. La mezcla obtenida se sometió a una máquina de preparación de comprimidos equipada con un sistema de matriz/punzón bicóncavo de 6,5 mm de diámetro, obteniendo de este modo 3.000 comprimidos que pesaban cada uno 150 mg. Por separado, se preparó una solución de recubrimiento suspendiendo 6,9 g de hidroxipropilmelcelulosa 2910, 1,2 g de polietilenglicol 6000, 3,3 g de dióxido de titanio y 2,1 g de talco purificado en 72,6 g de agua. Usando un High Coated, se recubrieron los 3,000 comprimidos preparados antes con la solución de recubrimiento proporcionando comprimidos con un recubrimiento pelicular con uno peso unitario de 154,5 mg.

## Ejemplo 84

### 20 *Preparación de una composición farmacéutica: líquido para inhalación*

Formulación:

25	Compuesto de la presente invención . . . . .	400 $\mu$ g
	Solución salina fisiológica . . . . .	1 ml

30 Se disolvió una porción de 40 mg del compuesto de la presente invención en 90 ml de solución salina fisiológica y la solución se ajustó a un volumen total de 100 ml con la misma solución salina, se dispensó en porciones de 1 ml en ampollas de 1 ml de capacidad y luego se esterilizó a 115°C durante 30 minutos para dar un líquido para inhalación.

## Ejemplo 85

### 35 *Preparación de una composición farmacéutica: polvo para inhalación*

Formulación:

40	Compuesto de la presente invención . . . . .	200 $\mu$ g
	Lactosa . . . . .	4,000 $\mu$ g

45 Se mezcló uniformemente una porción de 20 g del compuesto de la presente invención con 400 g de lactosa y se envasó una porción de 200 mg de la mezcla en un inhalador de polvo para uso exclusivo para producir un polvo para inhalación

## Ejemplo 86

### 50 *Preparación de una composición farmacéutica: aerosol para inhalación*

Formulación:

55	Compuesto de la presente invención . . . . .	200 $\mu$ g
	Alcohol etílico deshidratado (absoluto) USP . . . . .	8,400 $\mu$ g
	1,1,1,2-Tetrafluoretano (HFC-134A) . . . . .	46,810 $\mu$ g

60 El concentrado de ingrediente activo se prepara disolviendo 0,0480 g del compuesto de la presente invención en 2,0160 g de alcohol etílico. Se añade el concentrado a un aparato de llenado apropiado. El concentrado de ingrediente activo se dispensa en un recipiente de aerosol, se purga el espacio superior del recipiente con nitrógeno o vapor HFC-134A (los ingredientes de purgado no contendrán más de 1 ppm de oxígeno) y se cierra herméticamente con una válvula. A continuación, se llenan a presión 11,2344 g de propelador HFC-134A en el recipiente herméticamente cerrado.

65

## Ejemplo 87

*Preparación de una composición farmaceútica: Gel*

5	Formulación:
	Compuesto de la presente invención . . . . . 0,03%
10	Carbomer 980NF . . . . . 1,00%
	Glicerina . . . . . 10,00%
	Diethanolamina hasta . . . . . pH: 5,5
15	Agua purificada . . . . . hasta 100,00%

## Ejemplo 88

*Preparación de una composición farmaceútica: Pomada*

20	Formulación:
	Compuesto de la presente invención . . . . . 0,03%
25	Monolaurato de glicerilo . . . . . 5,00%
	Glicéridos de coco hidrogenados . . . . . 15,00%
30	Glicerina . . . . . 15,00%
	Aceite mineral ligero . . . . . 5,00%
35	Vaselina . . . . . to 100,00%

40

45

50

55

60

65

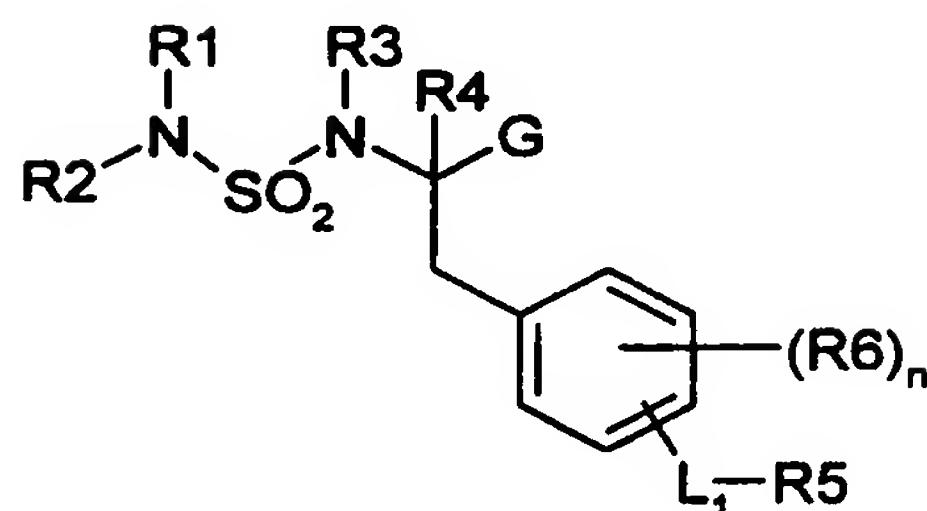
## REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

15



en la que:

20

- G es un grupo COOH o un grupo tetrazolilo;

25

• R1 y R2 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heterocicilalquenilo, heterocicilalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarilalquinilo;

30

o R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno a que están unidos, o un sistema de anillo de 3 a 14 miembros monocíclico o policíclico, o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros, comprendiendo dichos grupos de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

35

estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Ra;

40

y estando dichos grupos o restos cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Rb;

• R3 y R4 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono;

45

• R5 se selecciona del grupo formado por grupos arilo monocíclicos o policíclicos de 6 a 14 miembros y grupos heteroarilo monocíclicos o policíclicos de 5 a 14 miembros que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

50

estando dichos grupo o restos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Rb;

• R6 es un grupo seleccionado de -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc, -S(O)NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)Rc, -CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O)NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, Ra, -CF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo;

- n es un número entero de 0 a 3;

55

• Ra es un grupo seleccionado de alquilo, -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc, S(O)NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)Rc, -CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O)NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, Ra, o -CF<sub>3</sub>; en los que, si están presentes dos o más grupos R<sub>c</sub>, estos pueden ser iguales o distintos;

60

• Rb es un grupo seleccionado de -OH, -ORd, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rd, -S(O)<sub>2</sub>Rd, -SRd, -S(O)<sub>2</sub>ORd, -S(O)NRdRd, -S(O)<sub>2</sub>NRdRd, -NRdRd, -O(CRdRd)mNRdRd, -C(O)Rd, -CO<sub>2</sub>(CRdRd)mCONRdRd, -OC(O)Rd, -CN, -C(O)NRdRd, -NRdC(O)Rd, -OC(O)NRdRd, -NRdC(O)ORD, -NRdC(O)NRdRd, -CRd(N-ORd), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, Ra, -CF<sub>3</sub>, alquilo, alquenilo, alquinilo C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclico, heterocicilalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Ra;

• L1 es o un enlace o un grupo seleccionado del grupo formado por -N(Rc)-, -O-, -N(Rc)CO-, -CON(Rc)-, -O(CO)N(Rc)- y -N(Rc)(CO)O-;

• Rc es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

• Rd es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, heterociclico, heterocicilalquilo, heterocicilalquenilo, heterocicilalquinilo, arilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo o heteroarilalquinilo;

estando dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser iguales o distintos y se seleccionan independientemente de Re;

• Re es un grupo seleccionado de alquilo, -OH, -ORc, -NO<sub>2</sub>, halógeno, -S(O)Rc, -S(O)<sub>2</sub>Rc, -SRc, -S(O)<sub>2</sub>ORc, S(O)NRcRc, -S(O)<sub>2</sub>NRcRc, -NRcRc, -O(CRcRc)mNRcRc, -C(O)Rc, -CO<sub>2</sub>Rc, -CO<sub>2</sub>(CRcRc)mCONRcRc, -OC(O)Rc, -CN, -C(O)NRcRc, -NRcC(O)Rc, -OC(O)NRcRc, -NRcC(O)ORc, -NRcC(O)NRcRc, -CRc(N-ORc), -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, Ra o -CF<sub>3</sub>; en los que si están presentes dos o más grupos Rc, éstos pueden ser iguales o distintos;

y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como cualquier compuesto originado de la esterificación del grupo carboxílico con cualquier alcohol y cualquier sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que G es un grupo COOH.

3. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R3 y R4 son átomos de hidrógeno.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R1 y R2 se seleccionan independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo, cicloalquilo, heterocicilalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

o R1 y R2 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un sistema de anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 8 miembros en el que dichos grupos comprenden de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

estando dichos grupos o restos alquilo, alquenilo y alquinilo, cicloalquilo, heterociclico, arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R5 se selecciona del grupo formado por grupos arilo monocíclico o policíclico de 6 a 14 miembros y heteroarilo monocíclico o policíclico de 5 a 14 miembros que comprenden de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando dichos grupos arilo y heteroarilo no sustituidos o sustituidos.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que dichos grupos arilo o heteroarilo están no sustituidos o sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que L1 es un grupo seleccionado de -NH-, -O- y -NHCO-.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R5-L1- se selecciona del grupo que comprende benzamida, isonicotinamida, 2,6-naftiridin-1-ilamino, 2,7-naftiridin-1-ilamino; 2,6-naftiridin-1-iloxi y 2,7-naftiridin-1-iloxi, estando dichos grupos no sustituidos o sustituidos.

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es cero.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es uno de:

• Ácido (2S)-2-{{(terc-butilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico

• (2S)-2-(N-Bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6-diclorobenzoylamino)fenil]propionato de metilo

• Ácido (2S)-2-(N-bencilaminosulfonilamino)-3-[4-(2,6-diclorobenzoylamino)fenil]propiónico

• (2S)-3-{4-[(2,6-Diclorobenzoyl)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo

• Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoyl)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propiónico

• (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo

# ES 2 219 177 B1

- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(dimetilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{4-[(1-(2,6-Diclorofenil)metanoil)amino]fenil}-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(1-(2,6-diclorofenil)metanoil)amino]fenil}-2-(piperidina-1-sulfonilamino)propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(diisobutilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(diisobutilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-2-([(Bencil(etil)amino)sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-[(benciletilamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(dibutilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(dibutilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)isobutilamino)sulfonil]amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(2-(3,4-dimetoxifenil)etil)isobutilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-2-([(Bis(tien-2-ilmetil)amino)sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-([(bis(tien-2-ilmetil)amino)sulfonil]amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(metil(2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil]amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(metil(2-piridin-2-iletil)amino)sulfonil]amino)propiónico
- (2S)-2-[(Ciclohexilmethylamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-[(ciclohexilmethylamino)sulfonil]amino}-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino)sulfonil]amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-([(3-metilbutil)(tien-2-ilmetil)amino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(piperidin-1-ilsulfonil)amino]propiónico
- (2S)-2-[(Azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-[(azepan-1-ilsulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(morpholin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(morpholin-4-ilsulfonil)amino]propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(tiomorpholin-4-ilsulfonil)amino]propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-[(tiomorpholin-4-ilsulfonil)amino]propiónico

## ES 2 219 177 B1

- (2S)-2-{{(Dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(diisobutilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-3-{{4-[(2,6-Diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-3-{{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}propiónico
- (2S)-2-{{(Dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(dimetilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Ciclohexil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(ciclohexil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(diisopropilamino)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-ilamino)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(2,6-Dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(2,6-dimetilpiperidin-1-il)sulfonil]amino}-3-[4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil]propiónico
- (2S)-2-{{(Bencil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-{{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-{{(bencil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-{{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-{{(Bencil(isopropil)amino)sulfonil]amino}-3-{{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo

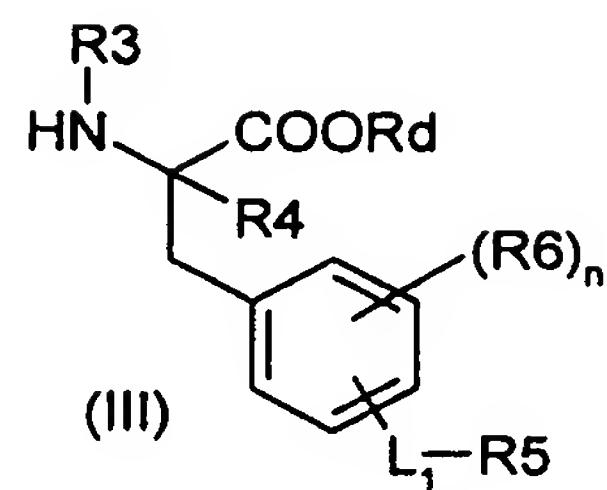
# ES 2 219 177 B1

- Ácido (2S)-2-({[bencil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-({[Isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-2-({[Isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[isopropil(tien-2-ilmetil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(2,6-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{isobutil[(1S)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(2,6-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{isobutil[(1S)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[ciclopentil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({[isobutil(isopropil)amino]sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[ciclohexil(isopropil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-(2,6-naftiridin-1-iloxi)fenil}propiónico
- (2S)-3-{4-[(3,5-Dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{isobutil[(1R)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino)propionato de metilo
- Ácido (2S)-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}-2-({{isobutil[(1R)-1-feniletil]amino}sulfonil}amino)propiónico
- (2S)-2-({[Metil(fenil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-2-({[metil(fenil)amino]sulfonil}amino)-3-{4-[(2,6-diclorobenzoil)amino]fenil}propiónico
- (2S)-({[2-(Fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propionato de metilo
- Ácido (2S)-({[2-(fenilsulfonil)fenil]amino}sulfonil)amino]-3-{4-[(3,5-dicloroisonicotinoil)amino]fenil}propiónico.

11. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar una amina de fórmula (III):

60

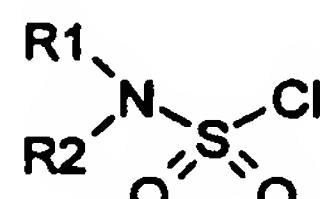
65



en la que Rd, R3, R4, R5, R6, L1 y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con un cloruro de sulfamoilo correspondiente de fórmula (IV):

15

20

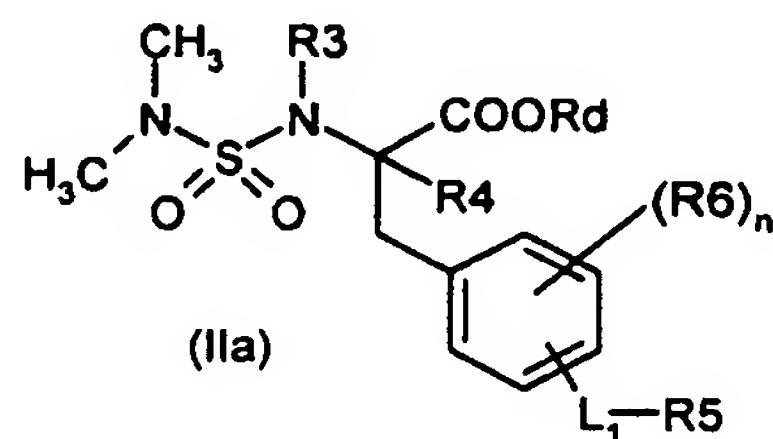


25 en la que R1 y R2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una amina de fórmula (IIa):

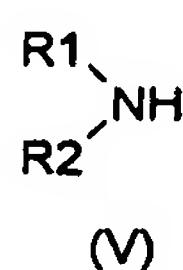
30

35



40 en la que Rd, R3, R4, R5, R6, L1 y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con una amina de fórmula (V)

45



50

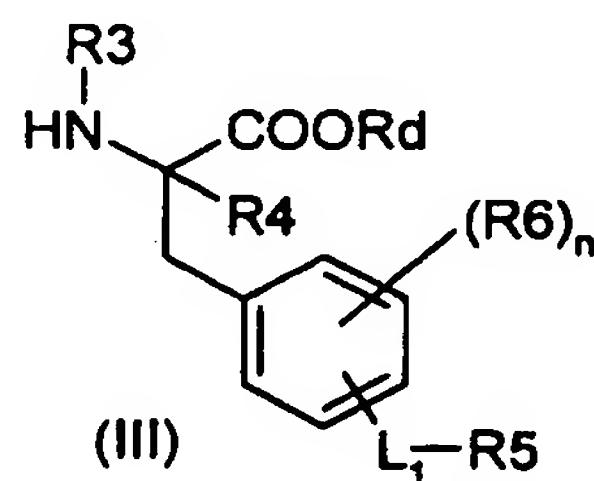
en la que R1 y R2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

13. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una amina de fórmula (III):

55

60

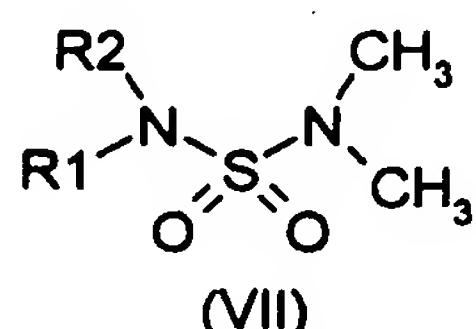
65



ES 2 219 177 B1

en la que R3, R4, R5, R6, Rd, L1 y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con una sulfamida de fórmula (VII):

5



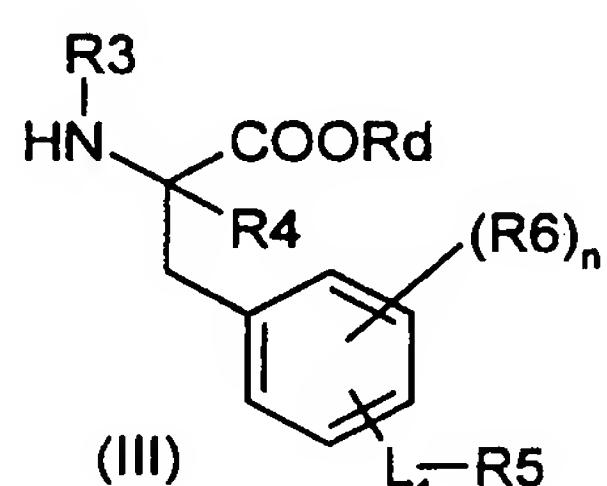
10

en la que R1 y R2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

14. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

(a) hacer reaccionar una amina de fórmula (III):

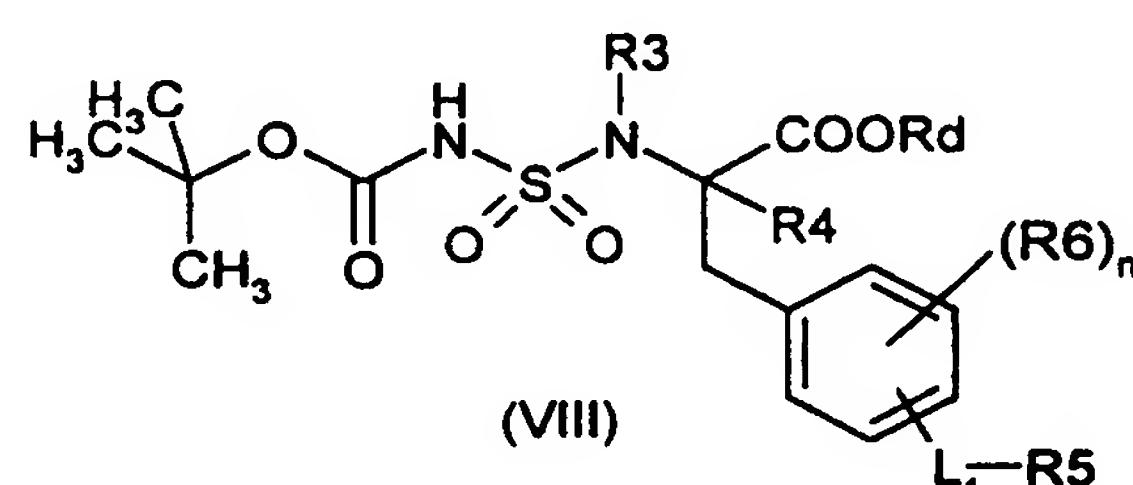
20



25

en la que R3, R4, R5, R6, Rd, L1 y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con terc-butanol e isocianato de clorosulfonilo, proporcionando la sulfamida de fórmula (VIII); y

30



35

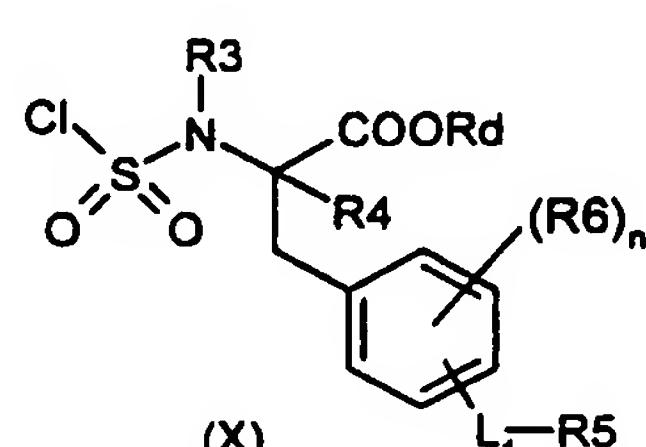
(b) hacer reaccionar la sulfamida de fórmula (VIII) con un alcohol de fórmula (IX).



40

15. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar una amina de fórmula (X)

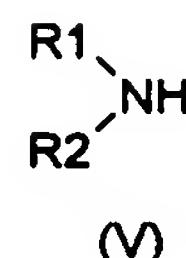
45



50

60

65 en la que Rd, R3, R4, R5, R6, L1 y n son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con una amina de fórmula (V)



5

en la que R1 y R2 son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

10 16. Uso de un compuesto de fórmula I como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico susceptible de mejorarse mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

15 17. Uso según la reivindicación 16, en el que el medicamento es para el tratamiento de un estado patológico susceptible de mejorarse mediante la inhibición o prevención de procesos de adhesión celular mediados por las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

20 18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, en el que el medicamento es para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno inmune o inflamatorio susceptible de mejorarse mediante antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

25 19. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, en el que el estado patológico o enfermedad es esclerosis múltiple, asma, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, una enfermedad inflamatoria de los pulmones, artritis reumatoide, polidermatomiositis, artritis séptica, diabetes tipo I, rechazo a un trasplante de órganos, reestenosis, trasplante autólogo de médula ósea, secuelas inflamatorias de infecciones virales, dermatitis atópica, miocarditis, enfermedad inflamatoria del intestino incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, ciertos tipos de nefritis tóxica y con base inmune, hipersensibilidad dérmica por contacto, psoriasis, metástasis tumoral, aterosclerosis o isquemia cerebral.

30 20. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 21. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como el definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usar en un procedimiento de tratamiento de un sujeto afectado por estado patológico susceptible de alivio mediante el antagonismo de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y/o  $\alpha 4\beta 7$ .

40

45

50

55

60

65



⑪ ES 2 219 177

⑯ Nº de solicitud: 200301004

⑰ Fecha de presentación de la solicitud: 05.05.2003

⑲ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑳ Int. Cl.7: C07C 311/30, C07D 213/81, 295/26, A61K 31/18, 31/4406, 31/4453

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 9719919 A (C & C RESEARCH LAB) 05.06.1997, resumen; ejemplos páginas 42-109.	1-21
A	WO 0183459 A (BASF AK) 08.11.2001, todo el documento.	1-15
A	SUN, F.F. y STAFFORD, J.E.: Metabolic fate of N,N-dimethyl-N'-(p-phenoxyphenyl)sulfamide in rat, dog and human. J. Pharm. Sciences, 1974, Vol. 63, Nº 4, páginas 539-544, ISSN 0022-3549, páginas 539-540.	1-21

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	
09.09.2004	

Examinador

H. Aylagas Cancio

Página

1/1